

Aus dem Institut für Veterinärbakteriologie  
der Universität Zürich  
(Direktor: Prof. Dr. H.U. Bertschinger)

Behandlung von experimentellen enteralen Coliinfektionen  
bei Absetzferkeln  
mit dem Aminoglykosid-Antibiotikum BAY VI 4718

INAUGURAL-DISSERTATION  
zur Erlangung der Doktorwürde  
der Veterinär-medizinischen Fakultät der Universität Zürich

vorgelegt von  
URSULA BOEHRINGER  
Tierärztin von Arbon

Genehmigt auf Antrag von:  
Prof. Dr. H.U. Bertschinger, Referent  
Prof. Dr. M. Wanner, Korreferent  
Zürich, 1986

Druck:

Rieker & Partner AG, Glattbrugg



Digitized by the Internet Archive  
in 2026

Aus dem Institut für Veterinärbakteriologie  
der Universität Zürich  
(Direktor: Prof. Dr. H.U. Bertschinger)

Behandlung von experimentellen enteralen Coliinfektionen  
bei Absetzferkeln  
mit dem Aminoglykosid-Antibiotikum BAY VI 4718

INAUGURAL-DISSERTATION  
zur Erlangung der Doktorwürde  
der Veterinär-medizinischen Fakultät der Universität Zürich

vorgelegt von  
URSULA BOEHRINGER  
Tierärztin von Arbon

Genehmigt auf Antrag von:  
Prof. Dr. H.U. Bertschinger, Referent  
Prof. Dr. M. Wanner, Korreferent  
Zürich, 1986

Druck:

Rieker & Partner AG, Glattbrugg



Verzeichnis der

Einträge

|                   |   |
|-------------------|---|
| 1. Einleitung     | 1 |
| 2. Hauptteil      | 2 |
| 2.1. Einleitung   | 2 |
| 2.2. Einleitung   | 2 |
| 2.3. Einleitung   | 2 |
| 2.4. Einleitung   | 2 |
| 2.5. Einleitung   | 2 |
| 2.6. Einleitung   | 2 |
| 2.7. Einleitung   | 2 |
| 2.8. Einleitung   | 2 |
| 2.9. Einleitung   | 2 |
| 2.10. Einleitung  | 2 |
| 2.11. Einleitung  | 2 |
| 2.12. Einleitung  | 2 |
| 2.13. Einleitung  | 2 |
| 2.14. Einleitung  | 2 |
| 2.15. Einleitung  | 2 |
| 2.16. Einleitung  | 2 |
| 2.17. Einleitung  | 2 |
| 2.18. Einleitung  | 2 |
| 2.19. Einleitung  | 2 |
| 2.20. Einleitung  | 2 |
| 2.21. Einleitung  | 2 |
| 2.22. Einleitung  | 2 |
| 2.23. Einleitung  | 2 |
| 2.24. Einleitung  | 2 |
| 2.25. Einleitung  | 2 |
| 2.26. Einleitung  | 2 |
| 2.27. Einleitung  | 2 |
| 2.28. Einleitung  | 2 |
| 2.29. Einleitung  | 2 |
| 2.30. Einleitung  | 2 |
| 2.31. Einleitung  | 2 |
| 2.32. Einleitung  | 2 |
| 2.33. Einleitung  | 2 |
| 2.34. Einleitung  | 2 |
| 2.35. Einleitung  | 2 |
| 2.36. Einleitung  | 2 |
| 2.37. Einleitung  | 2 |
| 2.38. Einleitung  | 2 |
| 2.39. Einleitung  | 2 |
| 2.40. Einleitung  | 2 |
| 2.41. Einleitung  | 2 |
| 2.42. Einleitung  | 2 |
| 2.43. Einleitung  | 2 |
| 2.44. Einleitung  | 2 |
| 2.45. Einleitung  | 2 |
| 2.46. Einleitung  | 2 |
| 2.47. Einleitung  | 2 |
| 2.48. Einleitung  | 2 |
| 2.49. Einleitung  | 2 |
| 2.50. Einleitung  | 2 |
| 2.51. Einleitung  | 2 |
| 2.52. Einleitung  | 2 |
| 2.53. Einleitung  | 2 |
| 2.54. Einleitung  | 2 |
| 2.55. Einleitung  | 2 |
| 2.56. Einleitung  | 2 |
| 2.57. Einleitung  | 2 |
| 2.58. Einleitung  | 2 |
| 2.59. Einleitung  | 2 |
| 2.60. Einleitung  | 2 |
| 2.61. Einleitung  | 2 |
| 2.62. Einleitung  | 2 |
| 2.63. Einleitung  | 2 |
| 2.64. Einleitung  | 2 |
| 2.65. Einleitung  | 2 |
| 2.66. Einleitung  | 2 |
| 2.67. Einleitung  | 2 |
| 2.68. Einleitung  | 2 |
| 2.69. Einleitung  | 2 |
| 2.70. Einleitung  | 2 |
| 2.71. Einleitung  | 2 |
| 2.72. Einleitung  | 2 |
| 2.73. Einleitung  | 2 |
| 2.74. Einleitung  | 2 |
| 2.75. Einleitung  | 2 |
| 2.76. Einleitung  | 2 |
| 2.77. Einleitung  | 2 |
| 2.78. Einleitung  | 2 |
| 2.79. Einleitung  | 2 |
| 2.80. Einleitung  | 2 |
| 2.81. Einleitung  | 2 |
| 2.82. Einleitung  | 2 |
| 2.83. Einleitung  | 2 |
| 2.84. Einleitung  | 2 |
| 2.85. Einleitung  | 2 |
| 2.86. Einleitung  | 2 |
| 2.87. Einleitung  | 2 |
| 2.88. Einleitung  | 2 |
| 2.89. Einleitung  | 2 |
| 2.90. Einleitung  | 2 |
| 2.91. Einleitung  | 2 |
| 2.92. Einleitung  | 2 |
| 2.93. Einleitung  | 2 |
| 2.94. Einleitung  | 2 |
| 2.95. Einleitung  | 2 |
| 2.96. Einleitung  | 2 |
| 2.97. Einleitung  | 2 |
| 2.98. Einleitung  | 2 |
| 2.99. Einleitung  | 2 |
| 2.100. Einleitung | 2 |

Meinen lieben Eltern



## Inhaltsverzeichnis

|                                                                            |    |
|----------------------------------------------------------------------------|----|
| 1. Einleitung                                                              | 7  |
| 2. Literaturübersicht                                                      | 8  |
| 2.1. Terminologie                                                          | 8  |
| 2.2. Aetiologie                                                            | 8  |
| 2.3. Pathogenese                                                           | 8  |
| 2.4. Epidemiologie                                                         | 10 |
| 2.5. Prophylaxe                                                            | 10 |
| 2.6. Therapie                                                              | 11 |
| 2.6.1. Spektrum der therapeutischen Massnahmen                             | 11 |
| 2.6.2. Experimentelle Chemotherapie an künstlich infizierten Absetzferkeln | 12 |
| 2.6.3. Kontrollierte Feldversuche mit Chemotherapie                        | 13 |
| 2.6.4. Resistenzsituation bei schweinepathogenen <i>E. coli</i>            | 15 |
| 2.7. Die Aminoglykosid-Antibiotika                                         | 17 |
| 2.7.1. Pharmakodynamik                                                     | 17 |
| 2.7.2. Pharmakokinetik                                                     | 17 |
| 2.7.3. Toxikologie                                                         | 18 |
| 3. Material und Methoden                                                   | 19 |
| 3.1. Prüfsubstanz                                                          | 19 |
| 3.2. Versuchstiere                                                         | 19 |
| 3.3. Haltung und Fütterung                                                 | 20 |
| 3.4. Bestimmung der Wirkstoffspiegel                                       | 21 |
| 3.4.1. Versuchsanordnung                                                   | 21 |
| 3.4.2. Nachweismethodik                                                    | 22 |
| 3.5. Künstliche Ansteckung                                                 | 23 |
| 3.6. Durchführung der Therapie                                             | 23 |
| 3.7. Parameter zur Erfassung des Infektionsverlaufs                        | 25 |
| 3.7.1. Klinische Beobachtung                                               | 25 |
| 3.7.2. Tierverluste                                                        | 25 |
| 3.7.3. Trockensubstanz der Faeces                                          | 26 |
| 3.7.4. Gewichtsentwicklung                                                 | 26 |
| 3.7.5. Trinkwasseraufnahme                                                 | 26 |
| 3.7.6. Erregerausscheidung                                                 | 26 |

|                                                                           |    |
|---------------------------------------------------------------------------|----|
| 4. Ergebnisse                                                             | 29 |
| 4.1. Kinetik von BAY V1 4718                                              | 29 |
| 4.1.1. Orale Applikation                                                  | 29 |
| 4.1.2. Parenterale Applikation                                            | 31 |
| 4.2. Therapieversuche                                                     | 33 |
| 4.2.1. Interkurrente Erkrankungen                                         | 33 |
| 4.2.2. Verlauf der experimentellen Infektion<br>ohne Behandlung           | 33 |
| 4.2.3. Therapieversuch I                                                  | 36 |
| 4.2.4. Therapieversuch II                                                 | 37 |
| 4.2.5. Therapieversuch III                                                | 38 |
| 4.2.6. Therapieversuch IV                                                 | 39 |
| 4.2.7. Statistische Signifikanz der Versuchsergebnisse                    | 48 |
| 5. Diskussion                                                             | 50 |
| 5.1. Kinetik von BAY V1 4718                                              | 50 |
| 5.2. Therapeutische Wirksamkeit von BAY V1 4718<br>bei oraler Applikation | 51 |
| 6. Zusammenfassung                                                        | 55 |
| 7. Literaturverzeichnis                                                   | 56 |
| Verdankungen                                                              | 63 |
| Lebenslauf                                                                | 64 |

## 1. Einleitung und Fragestellung

Die anhaltend hohen Verluste bei Absatzferkeln infolge von enteralen Coliinfektionen (Bertschinger et al. 1979) zeigen, dass deren Bekämpfung nach wie vor ein im wesentlichen ungelöstes Problem darstellt. Insbesondere sind auch chemotherapeutische Massnahmen oft nicht vom erwarteten Erfolg begleitet, obwohl eine ganze Auswahl von in vitro wirksamen Substanzen zur Verfügung steht. Die Entwicklung von bakteriellen Resistenzen trägt wesentlich zu diesen Misserfolgen bei (Lutter 1979). Es besteht daher von seiten der Klinik ein grosses Interesse an der Prüfung neu entwickelter Chemotherapeutika bezüglich ihrer Effektivität gegenüber enteralen Coliinfektionen des Schweines.

Die vorliegende Arbeit entstand auf der Basis eines Auftrages der BAYER AG in Wuppertal BRD, ein neu entwickeltes Aminoglykosid (BAY V1 4718) bei enteralen Coliinfektionen des Absatzferkels zu prüfen. Dabei wurden insbesondere die folgenden Fragestellungen bearbeitet:

1. Wirkstoffkonzentrationen in verschiedenen Darmabschnitten von Jungschweinen nach parenteraler und nach oraler Applikation.
2. Therapeutische Wirksamkeit bei enteralen Coliinfektionen des Absatzferkels unter kontrollierten Bedingungen und im Vergleich zu unbehandelten Kontrolltieren.
  - a) Vergleich zwischen oraler und parenteraler Applikation zu therapeutischen Zwecken.
  - b) Minimale therapeutische Dosierung bei individueller oraler Applikation und bei kontinuierlicher Gabe im Trinkwasser.
  - c) Erforderliche Dauer der Behandlung.

## 2. Literaturübersicht

### 2.1. Terminologie

Die Unterscheidung der verschiedenen Formen enteraler Coliinfektionen beim Schwein wird durch die uneinheitliche Benennung der Krankheitsbilder erschwert. Zum einen werden diese dem altersmässigen Auftreten entsprechend gegliedert in Erkrankungen der neugeborenen und der abgesetzten Ferkel. Zum anderen werden sie aufgrund der pathogenetischen Mechanismen und der Symptomatik eingeteilt in Colidiarrhöe (Coliruhr, enterotoxische Enteropathie) und in Colienterotoxämie (Oedemkrankheit, enterotoxämische Enteropathie).

### 2.2. Aetiologie

Die enteralen Coliinfektionen des Saugferkels werden durch eine Vielzahl von Serotypen mit oder ohne Hämolysin verursacht (Willinger 1981).

Bei den enteralen Coliinfektionen nach dem Absetzen hingegen finden sich nur einige wenige Serotypen, wobei sich auch in der Schweiz 3 Kategorien unterscheiden lassen (Bertschinger 1973, Morris u. Sojka 1985). Die erste Kategorie mit den O-Gruppen 8, 147, 149 und 157 findet sich vorwiegend bei Schweinen mit Erscheinungen von reiner Colidiarrhöe, die zweite (O 139) fast ausschliesslich bei Tieren mit Colienterotoxämie und die dritte (O 138 und O 141) in ähnlicher Häufigkeit sowohl bei Schweinen mit Colidiarrhöe als auch bei solchen mit Colienterotoxämie. Mischinfektionen mit mehreren Typen beim gleichen Tier sind häufig. Nahezu alle Erreger von enteralen Coliinfektionen bei Absetzferkeln produzieren ein Hämolysin, das in Blutagarkulturen von Darmmaterial als wertvolle Hilfe für die Erkennung von Kolonien potentiell pathogener Isolate dient.

### 2.3. Pathogenese

Den bisher bekannten enteralen Coliinfektionen des Schweines liegt durchwegs eine oberflächliche Besiedlung der Dünndarmschleimhaut zugrunde. Bei den Erregern von reiner Colidiarrhöe wurden Fimbrien (Pili) als Vermittler der Adhäsion nachgewiesen, wogegen bei den übrigen schweinepathogenen Colitypen der Mechanismus der Besiedlung der sonst keimarmen Dünndarmschleimhaut nicht geklärt werden konnte (Smith u. Halls 1968, Nielsen 1981, Bertschinger u. Pohlentz 1983).

Die klinischen Erscheinungen der Colidiarrhöe sind eine Folge der Produktion von Enterotoxinen, wobei ein Colistamm 1 bis 3 verschiedene Enterotoxine erzeugen kann. Diese steigern die normale Sekretion der Darmschleimhaut in pathologische Bereiche und führen so zu einem Verlust des Körpers an Flüssigkeit und an Elektrolyten, d.h. zu Exsikkose und Azidose.

Wie die Bezeichnung Oedemkrankheit erkennen lässt, sind Oedeme ein Charakteristikum der Colienterotoxämie. Diese entstehen aufgrund toxisch bedingter Schädigungen der Wand von Arteriolen und kleinen Arterien (Nielsen 1981). Das Toxin hat die Eigenschaften eines Proteins, wurde aber bisher nicht rein dargestellt und ist daher mangelhaft charakterisiert. Es wird als EDP (Edema Disease Principle), Neurotoxin oder Vasotoxin bezeichnet. EDP wurde nur bei den O-Gruppen 138, 139 und 141 nachgewiesen.

Die Erzeugung von Oedemkrankheit durch orale Inokulation von Schweinen mit pathogenen Colistämmen gelingt nur bei besonders anfälligen Tieren (Nielsen 1981). Ueber erfolgreiche Infektionsversuche mit Stämmen der in den eigenen Versuchen verwendeten O-Gruppe 141 berichteten bisher lediglich Smith u. Halls (1968) und Bertschinger (1976). Charakteristisch für diese O-Gruppe ist die Bildung von hitzestabilem Enterotoxin (STa) und von EDP. Smith u. Halls (1968) haben den bakteriologischen, klinischen und pathologisch-anatomischen Verlauf der experimentellen Krankheit eingehend beschrieben: Im Anschluss an die Inokulation wurden vom 2. bis 8. Tag p.i. hohe Erregerzahlen im Kot ausgeschieden. Durchfall und Anorexie waren vom 2. bis 6. Tag vorhanden, d.h. simultan mit der maximalen Besiedlung des Dünndarms. Nach Abklingen der Diarrhöe, 5 bis 9 Tage p.i., bildeten sich Lidödem und progressive Ataxien aus, die bis zu völligem Festliegen führten. Bei der Sektion der Versuchsferkel fiel der trotz Anorexie volle Magen auf. Der Dünndarm war während der Durchfallphase vermehrt mit dünnflüssigem Inhalt gefüllt, danach fast leer. Bei Tieren mit Erscheinungen von Oedemkrankheit fanden sich zudem häufig Oedeme in der Submukosa der Magenwand.

In den von Bertschinger u. Pohlentz (1974) beschriebenen Experimenten nahm die Infektion einen gleichartigen Verlauf, doch zusätzlich traten 2 bis 4 Wochen p.i. Ataxien begleitet von Kümern auf. Histologisch wurden bei solchen Tieren im ZNS und besonders häufig auch im Verdauungstrakt Verän-

derungen der Gefässe gefunden, die bis dahin als cerebrospinale Angiopathie bezeichnet worden waren. Besonders charakteristisch waren dabei PAS-positive Kugeln in der Umgebung von Blutgefässen des ZNS, die im übrigen v.a. in der Media degenerative Veränderungen und z.T. Fibrinablagerungen zeigten. Bei dieser chronischen Verlaufsform waren die Erreger im Darm vielfach nicht mehr nachzuweisen.

## 2.4. Epidemiologie

In der Schweinepopulation sind pathogene Colitypen weit verbreitet (Nielsen 1981, Willinger 1981). Jeder grössere Schweinebestand ist verseucht. Floride Erkrankungen und grössere Tierverluste sind nur möglich, wenn zusätzlich begünstigende Faktoren einwirken. Dazu gehört unter anderem eine genetisch fixierte Empfänglichkeit für enterale Coliinfektionen, wie sie von Smith u. Halls (1968) postuliert wurde, und im Fall der Colidiarrhöe durch den Nachweis von Rezeptoren im Darmepithel belegt ist (Sellwood 1979).

Als weiterer wichtiger Faktor spielt die Immunität mit. Die Aufnahme von Antikörpern mit der Muttermilch verhindert die aktive Auseinandersetzung mit den Erregern während der Säugezeit und führt zur bekannten Häufung von Erkrankungen in der Zeit nach dem Absetzen (Nielsen 1981). Eine genügende Zufuhr von Nährstoffen stellt eine weitere wichtige Voraussetzung für das Angehen der Infektion dar (Bertschinger et al. 1978-9). Eine zusätzliche Steigerung der Morbidität durch weitere belastende Faktoren muss angenommen werden (Nielsen 1981).

## 2.5. Prophylaxe

Während der Colidiarrhöe des Neugeborenen durch Immunisierung der Mutter wirkungsvoll begegnet werden kann, ist die Prophylaxe der enteralen Coliinfektion nach dem Absetzen ein ungelöstes Problem. Insbesondere sind hier keine praxisreifen Verfahren zur aktiven Immunisierung verfügbar (Willinger 1981, Gutllil et al. 1982, Bertschinger et al. 1984, Awad-Masalmeh 1985).

Die hohe Tenazität der Erreger lässt alle Versuche zur Expositionsprophylaxe aussichtslos erscheinen. Somit ist man bestrebt, die Verluste durch optimale Gestaltung der Umwelt, besonders der Fütterung, evt. kombiniert mit Ansäuerung des Futters, durch Verabreichung von Milchsäurebakterien und

durch antimikrobielle Futterzusätze niedrig zu halten (Lutter 1979, Lutter et al. 1980, Bertschinger et al. 1980). Dabei können durch Unterdrückung einer genügenden Erregervermehrung im Darm Misserfolge auftreten, indem empfängliche Tiere keine aktive Immunität ausbilden und nachträglich dennoch erkranken (Wittig 1968). Für die Ausbildung eines optimalen Schutzes waren nach Bertschinger et al. (1981) mindestens 12 Tage erforderlich. In diesen Versuchen wurden Absetzferkel unter dem Schutz eines nährstoffarmen, rohfaserreichen Diätfutters mit virulenten Erregern oral immunisiert.

## 2.6. Therapie

### 2.6.1. Spektrum der therapeutischen Massnahmen

Praxisreife Therapieverfahren zur Inhibition der verschiedenen Colitoxine stehen bisher nicht zur Verfügung. Obwohl erfolgversprechend wird der Ersatz von Flüssigkeit und Elektrolyten bei der Colidiarrhöe der Absetzferkel (Kyriakis 1984) bisher wenig angewandt.

Bei der Oedemkrankheit sind Fälle mit deutlichen Oedemen und zentralnervösen Symptomen aussichtslos. In Frühstadien kann nach Willinger (1981) versucht werden, die Aufnahme von Toxin aus dem Darm durch völligen Entzug des Futters, Gaben von Tierkohle oder Saluretika zu vermindern und die toxische Wirkung durch Antihistaminika oder Prednisolon abzuschwächen. Ausserdem finden sich in der Literatur Berichte über eine begrenzt günstige Wirkung oraler Gaben von Azetylsalizylsäure und von Kalziumchlorid über die ersten 3 Wochen nach dem Absetzen, ohne dass die Wirkungsweise aufgeklärt wäre (Lutter 1979, Kielstein et al. 1984).

In der Praxis dürfte die antimikrobielle Chemotherapie am häufigsten angewandt werden. Dabei ist zu bedenken, dass sich in Tiergruppen mit klinischen Fällen oftmals weitere Tiere in früheren Stadien der Krankheit befinden. Somit ist eine Behandlung der ganzen Gruppe angezeigt, die dann teils als Therapie, teils als Metaphylaxe zu bezeichnen wäre. Im Hinblick auf die eigene Thematik soll auf Angaben in der Literatur zur Chemotherapie näher eingegangen werden.

In seinem Taschenbuch über Antibiotika in der Veterinärmedizin gibt Trollenier (1977) folgende Empfehlungen zur oralen Therapie von enteralen

Coliinfektionen, wobei die Tagesdosis auf mehrere Gaben zu verteilen und während 2 bis 4 Tagen zu geben ist:

|                 |                                                          |
|-----------------|----------------------------------------------------------|
| Streptomycin    | 20- 40 mg/kg Körpermasse, beim Ferkel<br>250 mg/kg       |
| Neomycin        | 10-160 mg/kg Körpermasse (höhere Dosis bei<br>Resistenz) |
| Tetrazyklin     | 10- 50 mg/kg Körpermasse                                 |
| Chloramphenicol | 25- 50 mg/kg Körpermasse                                 |

In einem Handbuchartikel (Willinger 1981) werden zusätzliche Vorschläge gemacht:

|                         |        |                   |
|-------------------------|--------|-------------------|
| Furazolidon             | 50     | mg/kg Körpermasse |
| Sulfonamid-Trimethoprim | 15- 20 | mg/kg Körpermasse |

#### 2.6.2. Experimentelle Chemotherapie an künstlich infizierten Absetzferkeln

Bei Chemotherapieversuchen kann nur durch künstliche Ansteckung und laufende Kontrolluntersuchungen Gewähr für das Vorliegen einer Monoinfektion mit bekannter Empfindlichkeit geboten werden. Dennoch liegen lediglich einige wenige Publikationen über solche Experimente vor.

Bei Absetzferkeln mit experimentell erzeugter Colidiarrhöe (O-Gruppe 147) war mit einer 3-tägigen Applikation von Olaquinox (15 mg/kg KGW oral oder parenteral) ein guter therapeutischer Effekt zu erzielen (Bertschinger 1976). Wurde die Substanz ins Futter gemischt, so waren erst 200 ppm voll wirksam. Ebenso gute Resultate wurden mit Neomycinsulfat 12,5 mg/kg KGW oral oder 300 ppm im Futter erzielt. Wurden hingegen Ferkel mit einem Colistamm der O-Gruppe 141, der Colidiarrhöe und Oedemkrankheit verursachte, angesteckt, so war die 3-tägige Therapiephase zu kurz, und es kam zu nachträglichen Tierverlusten.

Moser (1985) untersuchte die prophylaktische und therapeutische Wirkung eines Chinolonsäurederivates (BAY Vp 2674) an Absetzferkeln, die mit einem Stamm von enterotoxischen Escherichia coli der O-Gruppe 149 inokuliert wurden. Wirkstoffkonzentrationen im Futter ab 25 mg/kg verhinderten das Ausgehen der Infektion und hatten bei therapeutischer Anwendung einen gün-

stigen Effekt. Zum Vergleich wurde auch Colistin in der Konzentration von 2,4 Mio IE/kg Futter als Prophylaxe geprüft, wobei eine ebenso gute Wirkung beobachtet wurde. Im Vergleich zu den Kontrollverfahren ohne Behandlung führte die Versuchssubstanz ebenso wie Colistin zu einer starken Reduktion der Erregerausscheidung im Kot. In den Prophylaxeversuchen kam es nach Abschluss der Behandlung trotz Ausdehnung auf 10 Tage zu nachträglichen Erkrankungen, wobei ein milderer Verlauf festzustellen war als bei den unbehandelten Kontrolltieren.

In einer anderen Versuchsserie zeitigte ein Arzneifutter mit 2,5 Mio IE/kg Colistinsulfat während 3 Wochen sehr unterschiedliche Wirkungen (Bertschinger et al. 1980). Die Versuchsferkel wurden mit *Escherichia coli* der O-Gruppe 139 künstlich angesteckt. In einem ersten Experiment wurden Erregerausscheidung und Mortalität lediglich reduziert. In einer Wiederholung des Experimentes unterdrückte die gleiche Colistinkonzentration im Futter die fäkale Erregerausscheidung völlig. Nun traten jedoch nach Abschluss der Behandlung bedeutende Verluste durch Oedemkrankheit auf.

Rosselet et al. (1981) berichten über Medikation des Futters mit einer Kombination von Sulfachloropyridazin und Trimethoprim während 7 Tagen, beginnend 3 Tage vor dem Absetzen. Am Absetztage wurden die Ferkel mit einem Stamm von enterotoxischen *E. coli* der Serogruppe O 149 inokuliert. Im Vergleich zu den unbehandelten Kontrollen ergab die Prophylaxe eine hochsignifikant herabgesetzte Erregerausscheidung, weniger Diarrhöen und bessere Gewichtszunahmen unmittelbar nach dem Absetzen.

#### 2.6.3. Kontrollierte Feldversuche mit Chemotherapeutika

Kenworthy u. Crabb (1965) behandelten frisch abgesetzte Ferkel an 5 aufeinanderfolgenden Tagen einzeln oral mit Neomycinsulfat in verschiedenen Dosierungen. Im Vergleich zu unbehandelten Kontrollen erwiesen sich 100 mg/Tier/Tag als optimal. Einmalige Gabe von 500 mg/Tier führte zu Durchfall. Baumgartner (1972) applizierte kranken Ferkeln als maximale Dosis 1300 mg Neomycinsulfat/Tier und berichtet, dass der Durchfall bestehen blieb.

Die prophylaktische Fütterung von Ampicillin in der Konzentration von 100 mg/kg Futter während 3 Wochen unterdrückte die Coliausscheidung und

verhinderte Diarrhöen (Chopra et al. 1964). Nach Abschluss der Behandlung wurden nachträgliche Erkrankungen verzeichnet.

Spectinomycin (1 g/kg Futter) während 9 Tagen nach dem Absetzen gegeben, erbrachte besseren Gewichtszuwachs und weniger Diarrhöe als Furazolidon (Dabiya et al. 1975).

In einem internationalen Ringversuch wurde dem Trinkwasser für Absetzferkel Gentamicin in der Konzentration von 25 mg/Gallone (3,8 Liter) während 3 Tagen zugemischt (Ensley 1976). Im Vergleich zu unbehandelten Kontrollen waren Mortalität und Durchfallmorbidity stark herabgesetzt.

Paromomycin, ein Aminosidin, wurde Absetzferkeln in der Dosis von 30 mg/kg KGW einzeln oral eingegeben (Ballarini 1980). Morbidity und Mortalität lagen tiefer als bei Vergleichsgruppen, die Chloramphenicol allein oder in Kombination mit Ampicillin erhielten.

In jüngster Zeit ist die Substanz Apramycin, ebenfalls ein Aminoglykosid, verschiedentlich geprüft worden. Bei Zusatz von 75 oder 100 mg/kg Futter wurden die Durchfallfrequenz gesenkt und die Futterverwertung verbessert (Ballarini et al. 1979).

Lohmann (1980) applizierte Absetzferkeln Apramycin entweder während 7 Tagen im Trinkwasser (0,2 g/Liter) oder während 21 Tagen im Futter (100 mg/kg). Mit beiden Behandlungsarten beobachtete er weniger Durchfall und bessere Futterverwertung als bei unbehandelten vergleichstieren. Demgegenüber brachte die parenterale Gabe von Apramycin und auch von Chloramphenicol schlechtere Resultate.

Sowohl Apramycin (100 mg/kg Futter) als auch Furazolidon (400 mg/kg Futter) während 3 Wochen verbesserten bei Absetzferkeln den Allgemeinzustand sowie die Zuwachsrate und reduzierten Morbidity und Mortalität, wobei sich Apramycin bezüglich Zuwachs und Mortalität dem Furazolidon als Überlegen erwies (Jansen 1983).

In einem Betrieb mit Colidiarrhöe bei Absetzferkeln wurden nach Auftreten von Durchfall 2 Medizinalfutter mit Apramycin (100 mg/kg) bzw. Neomycin (200 mg/kg) verglichen mit Kontrollfutter ohne Zusatz (Kyriakis et al. 1984). In allen Verfahren wurden dem Trinkwasser Glukose, Natriumbikarbo-

nat und Zitronensäure zugesetzt und die Behandlung über 3 Wochen fortgeführt. Bezüglich der Kriterien Mortalität, Durchfallmorbidity und Futterverwertung schnitten die mit Apramycin behandelten Ferkel am besten ab, gefolgt von Neomycin und den Kontrollen ohne Antibiotikum.

Es ist zu vermuten, dass die bei neonataler Colidiarrhöe als wirksam befundenen Antibiotika Amoxicillin (Keefe u. Bywater 1976) und Cephamycin (Jacks et al. 1980) auch beim Absetzferkel eine Wirkung zeigen.

#### 2.6.4. Resistenzsituation bei schweinepathogenen E. coli

Eine Auswahl von Angaben in der neueren Literatur ist in Tabelle 1 zusammengestellt. Die Raten resistenter Stämme sind nur beschränkt vergleichbar. Die einzelnen Autoren gingen von unterschiedlichem Material aus, untersuchten E. coli der Normalflora oder nur pathogene Typen und wandten dabei nur teilweise standardisierte Techniken an.

Jede Behandlung, besonders aber die Massenanwendung von Chemotherapeutika, führt zur Selektion resistenter Bakterien. Diese betrifft nicht nur den Zielkeim, sondern die gesamte Flora des Patienten und - je nach Substanz - seiner Umgebung. Die überwiegende Mehrzahl der Resistenzgene sitzt auf Plasmiden und führt somit zum Phänomen der infektiösen Resistenz. Infektiöse Resistenzen werden auch auf nichtbehandelte Tiere und evtl. auf den Menschen übertragen (Drews 1979). Zum Beispiel liess sich in Deutschland die Ausbreitung der Gentamicinresistenz von behandelten Trutenküken auf andere Vogelarten, Hunde und Schweine eindrücklich demonstrieren (Bulling 1980). Dieser Gefahr kann nur durch eine drastische Beschränkung des Einsatzes antimikrobieller Wirkstoffe begegnet werden, soweit diese infektiöse Resistenzen selektionieren (Bertschinger 1983).

Tabelle 1: Aktuelle Literaturangaben zur Häufigkeit von Antibiotikaresistenz bei vom Schwein isolierten E. coli

| Substanz                        | Anteil resistenter Isolate in Prozent |                                |                              |                                         |                                        |                                         |                                   |                          |
|---------------------------------|---------------------------------------|--------------------------------|------------------------------|-----------------------------------------|----------------------------------------|-----------------------------------------|-----------------------------------|--------------------------|
|                                 | Trollenier<br>1980 <sup>1</sup>       | Plagemann<br>1981 <sup>2</sup> | Jackson<br>1981 <sup>3</sup> | de Lopez<br>et al.<br>1982 <sup>4</sup> | Awad-<br>Masalmeh<br>1982 <sup>5</sup> | Libal and<br>Gates<br>1982 <sup>6</sup> | Bertschinger<br>1983 <sup>7</sup> | Das<br>1984 <sup>8</sup> |
| Tetracycline                    | 89                                    | 62                             | 47                           | 77                                      | 83                                     | 98                                      | 41                                | 87                       |
| Chloramphenicol                 | 61                                    | 22                             | 9                            | 0                                       | 19                                     | 18                                      | 31                                | 6                        |
| Ampicillin                      | nu*                                   | 17                             | 22                           | 33                                      | 8                                      | 33                                      | 14                                | 34                       |
| Streptomycin                    | 61                                    | 27                             | 55                           | 72                                      | 54                                     | 97                                      | 52                                | 69                       |
| Neomycin                        | 23                                    | 7                              | 16                           | 43                                      | 7                                      | 74                                      | 24                                | nu                       |
| Spectinomycin                   | nu                                    | nu                             | nu                           | nu                                      | nu                                     | 53                                      | 76                                | nu                       |
| Gentamicin                      | nu                                    | 0                              | nu                           | 0                                       | nu                                     | 2                                       | 0                                 | 5                        |
| Polymyxine                      | nu                                    | 3                              | nu                           | 0                                       | nu                                     | nu                                      | 0                                 | nu                       |
| Sulfonamide                     | 82                                    | 99                             | nu                           | 79                                      | 56                                     | 51                                      | 66                                | 99                       |
| Trimethoprim                    | nu                                    | nu                             | nu                           | nu                                      | nu                                     | nu                                      | 28                                | nu                       |
| Trimethoprim<br>plus Sulfonamid | nu                                    | 93                             | nu                           | 15                                      | nu                                     | nu                                      | nu                                | 22                       |
| Nitrofurane                     | 17                                    | 9                              | 8                            | 8                                       | nu                                     | 1                                       | 21                                | nu                       |

\* ) nicht untersucht

- 1) 263 nicht näher umschriebene Isolate aus dem Darm (DDR)
- 2) 164 serotypisierbare Isolate von nicht präzisierten Infektionen (BRD)
- 3) 3994 Isolate aus diagnostischem Material aller Art (Grossbritannien)
- 4) 39 als Erreger von neonataler Colidiarrhö bestätigte Isolate (USA)
- 5) 1498 Isolate mit Hämolyse von Schweinen mit Durchfall oder Enterotoxämie (Oesterreich)
- 6) 302 als Erreger von Colidiarrhö identifizierte Isolate (USA)
- 7) 29 Isolate pathogener Serogruppen von Schweinen mit Colienterotoxämie (Schweiz)
- 8) 138 Isolate aus Kot gesunder Schweine (USA)

## 2.7. Die Aminoglykosid-Antibiotika

### 2.7.1. Pharmakodynamik

Bei den Aminoglykosid-Antibiotika handelt es sich um eine etwas heterogene Gruppe chemischer Verbindungen, bei denen 2 oder mehr Amino Zucker glykosidisch mit einer Hexose oder einem Aminocyclitol verbunden sind (Bowen 1984). Die Aminoglykoside werden von Aktinomyzeten und von Micromonospora produziert; z.T. werden sie halbsynthetisch hergestellt.

Die Aminoglykoside beeinträchtigen die Proteinsynthese im Bereich der Translation und wirken rasch bakterizid (Drews 1979). Sie sind hydrophil und haben bei pH 7,8 maximale Aktivität. Ihre Wirkung wird durch H-, Na-, K-, Ca- und Mg-Ionen und ebenso durch anaerobe Bedingungen im Milieu reduziert (Lode 1979).

Das Wirkungsspektrum umfasst v.a. gramnegative Bakterien sowie Staphylokokken. Neuere Aminoglykoside wirken auch auf sogenannte Problemkeime aus den Gattungen Proteus, Serratia und Pseudomonas. Erworbene Resistenzen gegen Aminoglykoside können chromosomaler oder extrachromosomaler Natur sein, wobei letzteren grössere Bedeutung zukommt (Drews 1979, Sande u. Mandell 1985).

### 2.7.2 Pharmakokinetik

Die Konzentration von Aminoglykosiden in Körperflüssigkeiten und Geweben kann grundsätzlich mikrobiologisch, enzymatisch oder radio- und fluoreszenzimmunologisch bestimmt werden (Reeves et al. 1978).

Aminoglykoside sind schwache Basen mit stark polaren Gruppen. Wie bei anderen lipophoben Substanzen ist daher die Passage durch epitheliale Membranen von lipoider Struktur schlecht. Aus dem Magendarmtrakt werden sie kaum resorbiert, wohl aber nach parenteraler Injektion (Bowen 1984). Im Blut ist die Eiweissbindung der Aminoglykoside gering. Bei der Verteilung im Körper beschränken sie sich im wesentlichen auf den extrazellulären Raum (Bowen 1984).

Die Aminoglykoside werden in den Nieren in mikrobiologisch aktiver Form glomerulär ausgeschieden. Die in der Nierenrinde beobachtete Akkumulation beruht möglicherweise auf einer Reabsorption mit Anreicherung im Bereich

der proximalen Nierentubuli (Bowen 1964). Die Ausscheidung via Galle ist minim (Lode 1979, Sande u. Mandell 1985, Blaser 1981). Kinetische Untersuchungen am Ferkel mit parenteraler Applikation von Gentamicin lassen auf analoge Verhältnisse wie beim Menschen schliessen (Pradella et al. 1976).

Im Hinblick auf die Lokalisation der enteralen Coliinfektionen ist das Verhalten der Aminoglykoside im Darm von besonderem Interesse. Oral gegebene Aminoglykoside werden nicht inaktiviert und erscheinen portionenweise in den Fäzes (Sande u. Mandell 1985). Bei Neomycin sind allerdings Aktivitätsverluste infolge Bindung an Darminhalt festgestellt worden (Aggag et al. 1977). Auch von Escoula et al. (1984) wurden bei Schweinen nach oraler Gabe von Gentamicin und von Neomycin Aktivitätsverluste beobachtet. Auf die Interaktion verschiedener Ionen mit Aminoglykosid-Antibiotika wurde bereits hingewiesen.

### 2.7.3. Toxikologie

Bei parenteraler Anwendung zeichnen sich die Aminoglykoside durch eine geringe therapeutische Breite aus (Lode 1979, Clark 1977).

Toxikologische Studien mit oraler Applikation liegen nur von Neomycin vor. Beim Menschen wurden morphologische Veränderungen an der Darmschleimhaut und ein Malabsorptionssyndrom beschrieben (Dobbins 1968, Clark 1977). Auch bei Schafen wurde die Proteinverdauung beeinträchtigt. Bei keimfreien Ferkeln kam es unter Neomycineinwirkung zu einer Reduktion des Cholesterolfstoffwechsels (Thompson et al. 1972). In den Experimenten von Kenworthy u. Crabb (1965) führten hohe Einzeldosen von Neomycin bei Absetzferkeln zu Durchfall.

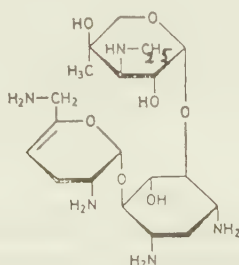
### 3. Material und Methoden

### 3.1. Prüfsubstanz

Ueber die Prüfsubstanz mit der firmeninternen Bezeichnung BAY V1 4718 wurden uns vom Hersteller, BAYER AG, Wuppertal, folgende Informationen gegeben.

BAY V1 4718 ist eine Substanz aus der Gruppe der Aminoglykosid-Antibiotika mit der chemischen Bezeichnung 3"-N-Desmethyl-3"-N-ethylsisomicin.

Strukturformel von BAY V1 4718:



Die Substanz wurde als Sulfat zur Verfügung gestellt, wobei sich alle Dosisangaben auf den Gehalt an Base beziehen. Nach parenteraler Verabreichung wird BAY V1 4718 rasch resorbiert und in mikrobiologisch aktiver Form vor allem über die Nieren ausgeschieden. Nach oraler Gabe wird die Substanz kaum resorbiert. Das Wirkungsspektrum umfasst alle klinisch wichtigen gramnegativen Bakterien wie *Escherichia coli*, *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Pseudomonas*, *Salmonella* u.a.m. mit minimalen Hemmkonzentrationen (MHK) von 1 bis 2 mcg/ml sowie grampositive Keime wie *Staphylokokken* und *Streptokokken* mit MHK-Werten zwischen 0,5 und 4 mcg/ml.

### 3.2. Versuchstiere

Für den Versuch wurden frisch abgesetzte SPF-Ferkel aus einem Zuchtbetrieb mit hoher Inzidenz von Colienterotoxämie angekauft. Mit wenigen Ausnahmen handelte es sich um Produkte einer 3 Rassen-Kreuzung hervorgegangen aus der Paarung eines Edelschwein-Ebers mit einer Sau, die aus der Kreuzung

eines Hampshire-Ebers mit einem Landschwein stammte. Die Muttertiere waren durchwegs mit einer attenuierten Lebendvakzine von *E. coli* der Sero-Gruppe O 139 : K 82(B) oral gegen Colienterotoxämie vakziniert (Bertschinger et al. 1984). Die Ferkel wurden im Alter von 4-5 Wochen von der Sau abgesetzt und sogleich in die Institutsstallung verbracht.

Jeder der 4 Versuche umfasste 24 Ferkel, die auf 4 Verfahren mit je 6 Ferkeln aufgeteilt wurden (Tabelle 5). Bei der Zusammenstellung der Versuchsgruppen wurde darauf geachtet, dass das Durchschnittsgewicht der Ferkel der 4 gleichzeitig geprüften Verfahren möglichst übereinstimmte, und dass das Geschlechterverhältnis ausgeglichen war. Die letztere Forderung konnte lediglich im Versuch IV nicht eingehalten werden, weil zu wenig weibliche Ferkel zur Verfügung standen. Im weiteren wurde angestrebt, die Ferkel der verschiedenen Würfe gleichmässig auf die 4 Behandlungsverfahren zu verteilen.

### 3.3. Haltung und Fütterung

Die 6 Ferkel jedes Verfahrens wurden in einem Flatdeck-Käfig mit den Ausmassen 120x120 cm auf Gitterrosten in einem Absonderungsstall gehalten. Die Ställe wurden nur in besonderen Ueberkleidern und Stiefeln betreten. Ausserdem wurden sie zwischen zwei Versuchen gründlich desinfiziert. Vor Betreten des Stalles wurden Hände und Stiefel desinfiziert, um die Einschleppung einer Zweitinfektion von aussen zu vermeiden.

Die Käfige wurden so aufgestellt, dass der Kot auf den Stallboden fiel, von wo er täglich zweimal entfernt wurde. Dadurch war die Beurteilung der Kotbeschaffenheit erleichtert.

Mit Hilfe von Infrarot-Wärmelampen wurde die Stalltemperatur zu Beginn der Versuche bei 25°C und ab der vierten Woche bei 22-23° gehalten.

Die Ferkel erhielten ein handelsübliches mehlförmiges Alleinfutter, das frei von antimikrobiellen Zusätzen war. Das Futter war zusammengesetzt aus Gerste, Hafer, Mais, Soja, Fischmehl, tierischem Fett sowie einem Prämix mit Mineralstoffen, Spurenelementen und Vitaminen. Gemäss Deklaration des Herstellers wies das Futter folgende Gehalte auf: Rohfaser 3-6 %, Rohprotein 18-20 % und verdauliche Energie 13,5 MJ/kg. Das Futter wurde den Ferkeln zur unbeschränkten Aufnahme angeboten, wobei der Trog täglich zwei-

mal gereinigt und frisch gefüllt wurde. In den Versuchen I und II erfolgte die Tränkewasserzufuhr über Nippeltränken. In den Versuchen III und IV wurden in den Buchten Selbsttränken für Ferkel mit einem Fassungsvermögen des Vorratsbehälters von 5 Liter montiert (Art. 70591, Hauptner-Instrumente GmbH, CH-8304 Wallisellen).

#### 3.4. Bestimmung der Wirkstoffspiegel

##### 3.4.1. Versuchsanordnung

Für die Kinetikversuche fanden 37 Ferkel Verwendung, welche die Infektion mit pathogenen E. coli ohne erkennbare Schädigung überstanden hatten. Sie erhielten nach dem Infektionsversuch eine Erholungspause von mindestens 2 Wochen. Ihre Körpergewichte lagen zwischen 18 und 33 kg. Die Applikation der Versuchssubstanz erfolgte jeweils nach der Morgenfütterung. Vor der Verabreichung wurden die Tiere gewogen, um eine präzise Dosierung nach Körpergewicht zu gewährleisten.

Die Versuchssubstanz BAY VI 4718 stand uns einerseits als wässrige Lösung (1 % bzw. 7,5 %) und andererseits in Substanz zur Verfügung. Diese wurde entsprechend dem Gehalt an Base von 56,5 % in sterilem demineralisiertem Wasser gelöst. 21 Ferkel erhielten 3 mg/kg Körpergewicht der Versuchssubstanz in die Oberschenkelmuskulatur injiziert. Um das Injektionsvolumen klein zu halten, wurde die Lösung je nach Grösse der Ferkel 2,5; 5 oder 7,5 %ig angesetzt.

9 Ferkel wurden mit der gleichen Dosis (1 oder 5 %ige Lösung) auf oralem Weg behandelt. Die Lösung wurde teils mit einer Einwegspritze ins Maul gegeben, teils mit Konfitüre vermischt, die von den Ferkeln spontan aufgenommen wurde. In Vorversuchen war nach oralem Einflüssen von Lösung unregelmässig Wirkstoff im Serum und im Harn gefunden worden, was auf eine Resorption aus den Atemwegen im Zusammenhang mit Abwehrbewegungen und Schreien bei der Applikation zurückgeführt wurde. 7 Ferkel dienten als unbehandelte Kontrollen.

Zur Bestimmung der Wirkstoffspiegel wurden die Tiere 1/2, 1, 1 1/2, 2, 2 1/2, 3, 6 und 12 Stunden nach der Wirkstoffapplikation getötet. Nach Betäubung durch Injektion von Stresnil i.m. (Butyrophenonderivat, Janssen, Beerse, B) und von Hypnodil i.v. (Metomidat-HCL, Janssen) erfolgte die Ent-

blutung. Dabei wurde eine Blutprobe aufgefangen. Anschliessend wurde das Ferkel seziert, wobei Inhalt aus dem mittleren Jejunum und aus dem Ileum getrennt entnommen wurde. Bis zur weiteren Verarbeitung wurde das Material bei  $-18^{\circ}\text{C}$  bis zu 6 Monate aufbewahrt.

#### 3.4.2. Nachweismethodik

Im Hinblick auf die optimale Wirksamkeit von Aminoglykosiden bei pH 8 wurde der mikrobiologische Nachweis in diesem pH-Bereich geführt. Das durch Zentrifugation vom Blutkuchen getrennte Serum wurde solange bei  $+4^{\circ}\text{C}$  gelagert und periodisch kontrolliert, bis es einen pH-Wert von 8,0 erreicht hatte. Dies war meist nach 1-2 Wochen der Fall. Der Dünndarminhalt wurde ebenfalls zentrifugiert. Der pH-Wert des Ueberstandes lag zwischen 5,8 und 6,2. Er wurde auf 8,0 angehoben, indem man zu 2 ml Ueberstand zuerst 1-2 Tropfen 1n NaOH und danach bis zu 8 Tropfen 0,25n NaOH und 5 Tropfen Phosphatpuffer nach Sörensen pH 8,0 zugab. Die Proben wurden somit nur geringgradig verdünnt.

Für den mikrobiologischen Substanznachweis verwendeten wir den "Testagar für den Hemmstofftest" der Firma Merck, Darmstadt, Art.Nr. 10663. Der pH-Wert des Mediums wurde mit 3,5 ml 5n NaOH und 1 g  $\text{KH}_2\text{PO}_4$  pro Liter auf einen Wert von 8 eingestellt. Einem Liter Medium wurde so viel *Bacillus subtilis*-Sporensuspension (Merck, Darmstadt, Art.Nr. 10649) zugefügt, dass die Sporenzahl im Agar  $10^4$  KBE/ml (KBE = koloniebildende Einheiten) betrug. Der Agar wurde in quadratischen Kunststoffplatten mit einer Kantenlänge von 243 mm (Bioassay Plate, Nunc, DK-4000 Roskilde) in einer Menge von 120 ml pro Platte gegossen. Für die Untersuchung von Blutserum wurden in den Agar Löcher mit einem Durchmesser von 10 mm gestanzt und mit 100  $\mu\text{l}$  Serum beschickt. Die Untersuchung von Darminhalt erwies sich insofern als problematisch, als Zonen mit gehemmtem Wachstum auch mit Material von unbehandelten Tieren auftraten. Zur Vermeidung dieses Effektes übernahmen wir ein Verfahren aus der Hemmstoffuntersuchung bei Schlachttieren. Dabei werden die unspezifischen Hemmstoffe durch eine Membran zurückgehalten (Terplan et al., 1973). Praktisch gingen wir so vor, dass wir Ultrafiltermembranen mit einer Trenngrenze bei einem nominalen Molekulargewicht von 10'000 (Art. Nr. 12136, Sartorius, D-3400 Göttingen) mit einer Porengrösse von 5 nm vertikal in den Agar eingossen. Unmittelbar neben die Membran

legten wir Filterpapierscheibchen mit 10 mm Durchmesser (Schleicher und Schüll, D-3354 Dassel, Art.Nr. 2668), die danach mit 25 µl Darminhalt beschickt wurden. Nach 18-20-stündiger Bebrütung bei 30 °C wurden die Hemmzonendurchmesser ausgemessen. Des grossen Aufwandes wegen wurden die Proben nur einfach angesetzt.

Um auch den gebundenen Anteil des Wirkstoffs zu ermitteln, wurde eine Eichkurve nicht nur in einem Puffer bei pH 8,0, sondern auch in Serum und in Darminhalt bestimmt. Hierzu wurde frisch entnommener Dünndarminhalt eines Schlachtschweines mit der gleichen Menge einer Lösung der Prüfsubstanz vermengt und nach einer halben Stunde zentrifugiert. Der Ueberstand wurde gleich weiterverarbeitet wie oben angegeben. Die Eichkurven (Abb. 1) basieren auf dem Mittelwert von 2 parallel durchgeführten Bestimmungen.

### 3.5 Künstliche Ansteckung

Für die Versuche I und III verwendeten wir *Escherichia (E.) coli*, Stamm Nr. 33/81, für die Versuche II und IV Stamm 502/81. Es handelte sich um 2 frisch isolierte Feldstämme von hämolysierenden *E. coli* der Serogruppe O 141:K 85a,b(B), d.h. einer Serogruppe, die sowohl Diarrhöe als auch Oedemkrankheit verursacht (Morris u. Soyka 1985). Die minimale Hemmkonzentration von BAY VI 4718 wurde im Institut für Chemotherapie der BAYER AG für die beiden Stämme mit 1,0 bzw. 0,5 µg/ml bestimmt. Die Ergebnisse der Resistenzprüfung im Agardiffusionstest können Tabelle 2 entnommen werden. Praktisch wichtig war die Ampicillinresistenz, welche die selektive Züchtung aus Kot erlaubte.

Für die Ansteckung verwendeten wir Bouillonkultur (Trypticase Soy Broth von Baltimore Biological Systems, Cockeysville, Maryland), die 24 Stunden aerob bei 37°C bebrütet wurde. Jedes Ferkel erhielt 2 ml dieser Kultur, d.h.  $1 \times 10^9$  KBE in den Rachen. Die Inokulation erfolgte 3 Tage nach dem Absetzen und etwa 1-2 Stunden nach der Fütterung, d.h. bei vollem Magen.

### 3.6. Durchführung der Therapie

Die Prüfsubstanz wurde uns von BAYER AG (Wuppertal) als 7,5 %ige und als 1 %ige wässrige Lösung zur Verfügung gestellt. Gentamicin wurde von Schering (Berlin/Bergkamen) als 5 %ige Injektionslösung (Gentocin<sup>R</sup>) bezogen und nach Bedarf weiter verdünnt.

Tabelle 2: Resistenzbild\* der für die Inokulation der  
Versuchsferkel verwendeten Feldstämme von  
hämolysierenden E. coli der Serogruppe  
O 141 : K 85 a,b(B)

| Substanz                     | Beladung<br>der<br>Blättchen |     | E.coli<br>33/81 | E.coli<br>502/81 |
|------------------------------|------------------------------|-----|-----------------|------------------|
| Ampicillin                   | 10                           | mcg | R               | R                |
| Tetracyclin                  | 30                           | IE  | R               | E                |
| Chloramphenicol              | 30                           | mcg | R               | R                |
| Polymyxin                    | 300                          | IE  | E               | E                |
| Streptomycin                 | 10                           | IE  | R               | R                |
| Neomycin                     | 30                           | IE  | R               | E                |
| Gentamicin                   | 10                           | IE  | E               | E                |
| BAY VI 4718#                 | 10                           | mcg | E               | E                |
| Sulfadiazin                  | 50                           | mcg | R               | R                |
| Sulfadiazin forte            | 200                          | mcg | R               | E                |
| Trimethoprim<br>+ Sulfonamid | 1,24<br>+ 23,75              | mcg | R               | E                |
| Furan                        | 300                          | mcg | E               | E                |

\* Agardiffusionstest mit Blättchen von Institut Pasteur  
Production, F-92430, Marues la Coquette, und  
Iso-Sensitestagar OXOID, Basingstoke GB

# BAYER AG, Wuppertal

Von beiden Präparaten wurden für die parenterale Behandlung 1 %ige Lösungen intramuskulär in die Oberschenkelmuskulatur injiziert. Bei der individuellen oralen Behandlung erhielten die Tiere entsprechend konzentrierte Lösungen der Prüfsubstanz mit einer Spritze und aufgesetztem kurzem Kunststoffschlauch in die Rachenhöhle appliziert. Für die Behandlung über das Trinkwasser wurde den Ferkeln über den ganzen Behandlungszeitraum hinweg anstelle des Trinkwasser die entsprechend konzentrierte Lösung der Prüfsubstanz in Leitungswasser angeboten. Aus dem Wasserverbrauch liess sich die pro Tag und kg Körpergewicht aufgenommene Substanzmenge berechnen.

### 3.7. Parameter zur Erfassung des Infektionsverlaufs

#### 3.7.1. Klinische Beobachtung

Morgens und abends wurden die Versuchstiere beobachtet, wobei dem Kot und evt. Erbrochenem unter den Käfigen besondere Aufmerksamkeit geschenkt wurde.

#### 3.7.2. Tierverluste

Bei der Ermittlung der Tierverluste wurde zwischen Verlusten in der akuten und in der chronischen Krankheitsphase unterschieden. Als Tierverluste in der akuten Krankheitsphase wurden einerseits verendete Ferkel gezählt und andererseits Ferkel, die in einem fortgeschrittenen Stadium der Krankheit getötet werden mussten. Der Entscheid zur Euthanasie erfolgte erst, wenn ein Ferkel nicht mehr aufstehen konnte. Als Verluste in der chronischen Krankheitsphase bezeichneten wir Ferkel, die 2 Wochen nach Inokulation oder später infolge Wachstumsstillstand euthanasiert werden mussten.

Die Tötung erfolgte durch Blutentzug in Narkose (Stresnil<sup>R</sup> i.m. und Hypnodil<sup>R</sup> i.v.). Alle in der chronischen Krankheitsphase euthanasierten Ferkel wurden auch histologisch untersucht. Hiefür wurden Gehirn, Rückenmark, Myokard, Leber, Milz, Niere, Magenwand, 3 Dünndarmlokalisationen sowie 1-2 Mesenteriallymphknoten histologisch untersucht. Neben der Hämatoxylin-Eosin-Färbung kamen auch die PAS-Tartrazin- und in ausgewählten Fällen die Martius-Scarlett-Blue-Färbung zur Anwendung. Die Herstellung der Schnitte und die Beurteilung erfolgten im Institut für Veterinärpathologie. Die Diagnose chronische Enterotoxämie wurde aufgrund der von Bertschinger u.

Pohlentz (1974) beschriebenen Kriterien gestellt. Alle seziierten Ferkel wurden auch bakteriologisch untersucht. Blutagarplatten ohne und mit Zusatz von 50 mcg/ml Ampicillin (Ampicillin Trihydrate Powder, Beecham, Brentford GB) wurden mit Inhalt aus Duodenum, Jejunum, Ileum und Colon beimpft. Mindestens 3 Verdachtskolonien mit charakteristischer Hämolyse wurden in der Objektträgeragglutination serologisch auf Zugehörigkeit zu der als Inokulum verwendeten Coli-Serogruppe untersucht.

### 3.7.3. Trockensubstanz der Faeces

Täglich wurde von jedem Einzeltier eine Kotprobe in einem tarierten Glasgefäß aufgefangen. Beim Wiegen setzten die meisten Ferkel spontan Kot ab. In den übrigen Fällen wurden sie durch Einführen eines Wattetupfers in den Mastdarm zum Absetzen von Kot veranlasst. Nach Bestimmung des Feuchtgewichtes wurden die Kotproben während 20-22 Stunden bei 110 °C im Trockenschrank getrocknet. Aus dem Gewichtsverlust wurde der Gehalt an Trockensubstanz berechnet. Kot, der makroskopisch als normal beurteilt wurde, wies durchwegs einen Trockensubstanzgehalt über 20 % auf. Mit der Untersuchung wurde kurz vor der Inokulation begonnen. Sie wurde weitergeführt, bis klinisch kein Durchfall mehr festzustellen war. Im Versuch I musste die Bestimmung der Kottrockensubstanz infolge einer Panne des Trockenschrankes vorzeitig abgebrochen werden.

### 3.7.4. Gewichtsentwicklung

Die Ferkel wurden beim Einstellen, vor der Inokulation, während der akuten Krankheitsphase täglich und danach im Abstand von 2-3 Tagen einzeln gewogen. Die Wägung erfolgte stets am Vormittag.

### 3.7.5. Trinkwasseraufnahme

In den Versuchen III und IV wurde die Aufnahme von Trinkwasser während und nach der Behandlung gemessen. Sie wurde in Litern/kg Körpergewicht/Tag berechnet.

### 3.7.6. Erregerausscheidung

#### Laufende Kotuntersuchung

Mit sterilen Wattetupfern auf Holzträgern wurde Kot aus der Mastdarmampulle entnommen. Der am Tupfer haftende Kot wurde in etwa 2 ml Bouillon sus-

pendiert. Von dieser Kotsuspension wurden mit der Oese je 1 Blutagarplatte mit und ohne Ampicillin beimpft. Nach aerober Bebrütung über Nacht konnte die Zahl der Kolonien mit charakteristischer Hämolyse geschätzt und nach einer Skala von 0 bis 8 bewertet werden. Diese Zahl wird im folgenden als Index bezeichnet. Die Abstufung der Skala wurde so festgelegt, dass eine Stufe einem Keimzahlunterschied in der Grössenordnung eines Faktors 10 entsprach. Bei parallel durchgeführten Keimzählungen lag die Keimzahl im Kot bei einem Index 3 im Bereich von  $6 \times 10^6$  KBE/g, wobei die Extremwerte erwartungsgemäss beträchtliche Schwankungen zeigten (Bertschinger et al, 1978/79). Mindestens 2 Enterobakteriazeen-Kolonien mit typischer Hämolyse aus jeder Probe wurden mittels Objektträgeragglutination in einem OK-Antiserum serologisch identifiziert.

#### Keimzahlbestimmung im Kot

Des grossen Aufwandes wegen wurde die Keimzahlbestimmung nur an einem Stichtag durchgeführt. Der Kot wurde im Verhältnis 1:10 in steriler Peptonkochsalzlösung (Pepton 0,1 %, NaCl 0,85 %) homogenisiert. Von dezimalen Verdünnungen wurden zweimal je 50 mcl auf Blutagar mit Ampicillin aufgetropft (Miles u. Misra, 1938). Homogenisation des Kotes, Verdünnung der Kotsuspension und Auftropfen der Suspension auf Blutagar mit Ampicillin erfolgten mit den Geräten, die Sharpe (1973) beschrieben hat. Für die Auszählung wurden nur Tropfen mit 3 bis 30 charakteristischen Kolonien berücksichtigt. Aus der Anzahl der gewachsenen Kolonien liess sich die Keimzahl ausgedrückt in KBE/g feuchter Kot berechnen.



## 4. Ergebnisse

### 4.1. Kinetik von BAY V1 4718

Im Hinblick auf die Anwendung der Prüfsubstanz bei einer Infektion im Darmlumen interessierte neben dem Serumspiegel v.a. die Konzentration im Dünndarminhalt. Die Eichkurven für BAY V1 4718 verliefen in Sörensen-Puffer pH 8 und Blutserum mit pH 8 praktisch parallel und nur geringfügig gegeneinander verschoben. Demgegenüber war die antimikrobielle Aktivität der Prüfsubstanz nach Mischung mit Darminhalt auf 2-3 % reduziert (Abb. 1). Dementsprechend lag die Nachweisgrenze im Darminhalt mit 3,1 mcg/ml wesentlich über jener im Blutserum mit 0,14 mcg/ml.

Bei keinem der 7 unbehandelten Kontrollferkel fand sich eine messbare antimikrobielle Aktivität im Blutserum oder im Inhalt von Jejunum und Ileum. Die Verwendung von Filtermembranen zur Unterdrückung unspezifischer Hemmzonen hätte sich eigentlich erübrigt. Diese traten nur bei den in den Vorversuchen eingesetzten Medien mit pH 6, nicht aber im Hauptversuch im Bereich von pH 8 auf.

#### 4.1.1. Orale Applikation

1 Stunde nach einem oralen Behandlungsschuss war bei allen 3 Ferkeln antimikrobielle Aktivität im Jejunum, nicht aber in tieferen Darmabschnitten nachzuweisen (Tab. 3). Die Aktivität lag um einen Faktor 2 bis 5 über der Nachweisgrenze. 3 Stunden nach der Behandlung war im Jejunum noch bei 1 von 3 Ferkeln und im Ileum bei 2 der 3 Ferkel Aktivität nachweisbar. Im Ileum lag sie bis um den Faktor 8 über der Nachweisgrenze. 6 und 12 Stunden nach Applikation waren im Inhalt von Jejunum und Ileum keine antimikrobiellen Wirkungen mehr nachweisbar.

Das Blutserum bewirkte nie eine Hemmung des Bakterienwachstums.

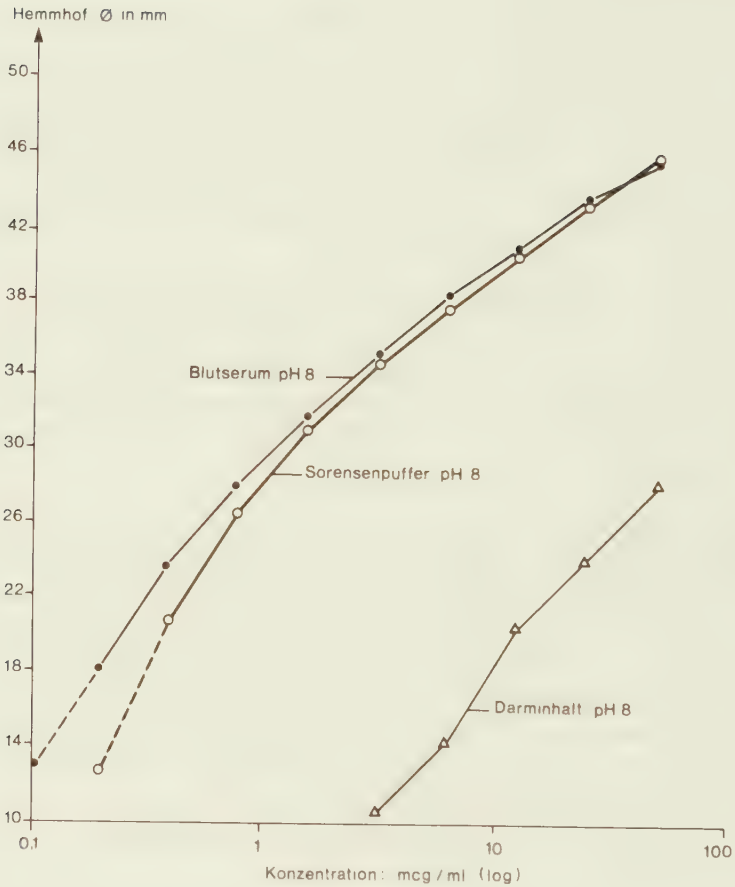


Abbildung 1

Eichkurven für den Nachweis von BAY V1 4718 in Sörensenspuffer, Blutserum und Darminhalt im Agardiffusionstest mit *Bacillus subtilis* bei pH 8

Tabelle 3: Wirkstoffkonzentrationen (Medianwert und Schwankungsbreite) in Darminhalt und Blutserum nach einmaliger oraler Gabe von BAY V1 4718 in der Dosis von 3 mg/kg Körpergewicht und unterschiedlichen Ueberlebenszeiten der Ferkel

| Material         | Konzentration (mcg/ml) nach Ueberlebenszeit von |                 |                |                 |
|------------------|-------------------------------------------------|-----------------|----------------|-----------------|
|                  | 1 h<br>(n = 3)                                  | 3 h<br>(n = 3)  | 6 h<br>(n = 1) | 12 h<br>(n = 2) |
| Jejunum (Inhalt) | 12,5(6,7-17,0)                                  | <3,1(<3,1- 8,0) | <3,1           | <3,1            |
| Ileum (Inhalt)   | <3,1                                            | 22,0(<3,1-25,0) | <3,1           | <3,1            |
| Blutserum        | <0,14                                           | <0,14           | <0,14          | <0,14           |

#### 4.1.2 Parenterale Applikation

Nach intramuskulärer Injektion wurden zu keiner Zeit messbare antimikrobielle Aktivitäten im Darminhalt gefunden.

Der höchste Blutspiegel bestand bei der ersten Untersuchung, d.h. eine halbe Stunde nach der Injektion (Tab. 4). Der initiale Blutspiegel lag etwa um einen Faktor 45 über der Nachweisgrenze. Es folgte ein rascher Abfall der Konzentration mit einer Halbwertszeit in der Grössenordnung von 30 Minuten. Zwischen 6 und 12 Stunden nach der Injektion sank der Spiegel unter die Nachweisgrenze.

Tabelle 4: Wirkstoffkonzentrationen (Medianwert und Schwankungsbreite) in Blutserum und Darminhalt nach einmaliger i.m. Injektion von BAY V1 4/18 in der Dosis von 3 mg/kg Körpergewicht und unterschiedlichen Überlebenszeiten der Ferkel

| Material         | Konzentration (mcg/ml) nach Überlebenszeit von |                |                    |                |                    |                |                |                 |
|------------------|------------------------------------------------|----------------|--------------------|----------------|--------------------|----------------|----------------|-----------------|
|                  | 1/2 h<br>(n = 3)                               | 1 h<br>(n = 4) | 1 1/2 h<br>(n = 2) | 2 h<br>(n = 2) | 2 1/2 h<br>(n = 2) | 3 h<br>(n = 5) | 6 h<br>(n = 1) | 12 h<br>(n = 2) |
| Jejunum (Inhalt) | < 3,1                                          | < 3,1          | < 3,1              | < 3,1          | < 3,1              | < 3,1          | < 3,1          | < 3,1           |
| Ileum (Inhalt)   | < 3,1                                          | < 3,1          | < 3,1              | < 3,1          | < 3,1              | < 3,1          | < 3,1          | < 3,1           |
| Blutserum        | 6,5(5,5-7,0)                                   | 2,3(1,7-2,9)   | 1,7(1,5-1,9)       | 1,4(1,3-1,5)   | 1,0(0,9-1,1)       | 1,3(0,7-1,6)   | 0,2            | < 0,14          |

## 4.2. Therapieversuche

Eine Uebersicht über die geprüften Therapieverfahren gibt Tabelle 5.

### 4.2.1. Interkurrente Erkrankungen

Beim Einstallen waren die Ferkel infolge Absetzen, Transport und Bildung neuer Gruppen stark verängstigt und aufgeregt. In fast allen Versuchsgruppen kam es zu Rankämpfen. Dies führte zu einer ausgeprägten Reduktion des Appetits und zu Obstipation. Daher wurde die Inokulation frühestens 3 Tage nach dem Einstallen vorgenommen.

Spontaninfektionen mit *E. coli* versuchsfremder Serotypen kamen nur in 2 Verfahren des Versuchs II vor, und zwar erst nach Abschluss des eigentlichen Therapieexperimentes.

Der Versuch wurde z.T. wesentlich gestört durch Klauenverletzungen im Zusammenhang mit einer ungünstigen Beschaffenheit der Käfigböden. Die Verletzungen führten zu Lahmheit und reduzierter Futteraufnahme, die nicht eindeutig von infektionsbedingten Anorexien zu unterscheiden waren. Von Klauenleiden waren in den Versuchen I, II bzw. IV 3, 1 bzw. 4 Ferkel betroffen. Diese Tiere mussten teilweise mit Tomanol (Pyrazolonderivat und Phenylbutazon, Byk Gulden, Konstanz BRD) und Procainpenicillin G (Pfizer Inc., New York U.S.A.) behandelt werden. Sie wurden dennoch in die Auswertung einbezogen.

Im Versuch IV musste Ferkel Nr. 11 (Verfahren D) wegen einer chronischen Arthritis von der Auswertung ausgeschlossen werden.

### 4.2.2. Verlauf der experimentellen Infektion ohne Behandlung

Die Ergebnisse der Kontrollverfahren sind den Tabellen 6 bis 9 und den Abbildungen 2 bis 5 zu entnehmen. Insgesamt blieben 24 Ferkel unbehandelt. Jeweils die Hälfte dieser Tiere war mit dem Stamm 33/81 bzw. 502/81 inokuliert worden. Der Verlauf der Infektion und die klinischen Auswirkungen unterschieden sich nicht wesentlich, weshalb die Ergebnisse im folgenden gemeinsam dargestellt werden.

Tabelle 5: Versuchsordnung in den Therapieversuchen mit je 4 Verfahren zu 6 Ferkeln

| Versuch | Therapie    |         | Dosis/kg GKW und Applikationsart von BAY VL 4718 |                                          |                                          |                                           |
|---------|-------------|---------|--------------------------------------------------|------------------------------------------|------------------------------------------|-------------------------------------------|
|         | Beginn p.i. | Dauer   | Verfahren A                                      | Verfahren B                              | Verfahren C                              | Verfahren D                               |
| I       | 1 Tag       | 3 Tage  | - #                                              | *                                        | 6 x 3 mg<br>alle 12 Std.<br>i.m.         | 6 x 3 mg<br>alle 12 Std.<br>per os        |
|         | 11 Tage     | 3 Tage  | -                                                | -                                        | -                                        | 3 x 3 mg<br>alle 24 Std.<br>per os        |
|         | 2 Tage      | 3 Tage  | 6 x 3 mg<br>alle 12 Std.<br>per os               | 6 x 0,75 mg<br>alle 12 Std.<br>per os    | 3 x 3 mg<br>alle 24 Std.<br>per os       | -                                         |
| III     | 2 Tage      | 10 Tage | 15 ppm im<br>Trinkwasser<br>(2,4 mg/Tag)         | -                                        | 45 ppm im<br>Trinkwasser<br>(6,4 mg/Tag) | 30 ppm im<br>Trinkwasser<br>(4,3 mg/Tag)  |
| IV      | 2 Tage      | 5 Tage  | 30 ppm im<br>Trinkwasser<br>(3,0 mg/Tag)         | 15 ppm im<br>Trinkwasser<br>(1,4 mg/Tag) | -                                        | 7,5 ppm im<br>Trinkwasser<br>(0,8 mg/Tag) |

# Keine Behandlung

\* Gentamicin 6 x 3 mg alle 12 Std. i.m.

Bei der ersten Kotuntersuchung 24 Stunden nach der Inokulation wurde der Erreger von sämtlichen Tieren ausgeschieden. Es dauerte 1-7, im Mittel 2 Tage, bis ein Coliindex von mindestens 4 erreicht war. Starke Erregerausscheidung mit einem Index von 4 und mehr dauerte 2-14, im Mittel 7,5 Tage. Kleinere Erregerzahlen wurden noch mehrere Wochen später festgestellt.

Durchfall trat 1-10, im Mittel 4 Tage nach der Inokulation auf und dauerte im Durchschnitt 2 (1-4) Tage. 21 der 24 Ferkel wiesen im Verlauf der ersten 7 Tage nach der Ansteckung mindestens 1 mal einen Trockensubstanzwert unter 20 % auf. Lediglich bei 1 Ferkel wurde Durchfall beobachtet, ohne dass gleichzeitig der Coliindex die Zahl 4 erreicht hatte.

Gewichtsverluste oder stagnierendes Wachstum wurden in der akuten Krankheitsphase, d.h. in der ersten Woche nach der Ansteckung, an durchschnittlich 2,5 (1-4) Tagen beobachtet. 20 der 24 Ferkel zeigten an einem oder mehreren Tagen Gewichtsverlust; bei 18 dieser Ferkel bestand gleichzeitig Durchfall.

Ein einziges Kontrollferkel starb an akuter Colienterotoxämie, und zwar am 9. Tag nach der Inokulation. Es hatte zuvor zentralnervöse Störungen gezeigt, die sich in schwankendem Gang und unmotiviertem Schreien äuserten. Bei der Sektion wurde ein Oedem lediglich in der Subkutis der Augenlider und in der Gallenblasenwand festgestellt. Weitere 8 Ferkel wurden zwischen 29 und 48 Tagen nach der Ansteckung infolge ungenügender Gewichtszunahmen euthanasiert. Makroskopisch konnten keine pathologischen Organveränderungen beobachtet werden. Histologisch waren regelmässig Veränderungen einer chronischen Angiopathie (Bertschinger u. Pohlenz 1974) in einzelnen oder zahlreichen Gefässen des zentralen Nervensystems und der Dünndarmwand vorhanden. In den anderen untersuchten Organen kamen sie nur vereinzelt vor.

#### 4.2.3. Therapieversuch I

In diesem Versuch wurde die zweimal tägliche Injektion von BAY V1 4718 3 mg/kg KGW i.m. während 3 Tagen verglichen mit der gleichen Dosis Gentamicin und mit der gleichen Dosis der Prüfsubstanz oral. In der Tabelle 6 sind einige wichtige Parameter für die 4 Verfahren vergleichsweise dargestellt. Die Ergebnisse der laufenden bakteriologischen Kotuntersuchung sowie die Entwicklung des mittleren Körpergewichtes sind Abbildung 2 zu entnehmen. Die parenterale Behandlung mit dem Versuchspräparat und mit Gentamicin führte im Vergleich zu den unbehandelten Kontrollen zu keiner wesentlichen Änderung des Krankheitsverlaufs. Während im Kontrollverfahren in der akuten Krankheitsphase keine Verluste zu verzeichnen waren, starb 6 Tage post inoculationem in jedem dieser beiden Verfahren 1 Tier an Colidiarrhöe. Bei der am 4. Tag post inoculationem, d.h. gleichzeitig mit der letzten Behandlung durchgeführten Keimzählung, lagen die Medianwerte der Erregerzahl im Kot bei der Kontrollgruppe bei  $7,2 \times 10^7$ , bei den intramuskulär mit dem Versuchspräparat behandelten Tieren bei  $1,6 \times 10^8$  und bei den intramuskulär mit Gentamicin behandelten bei  $2,4 \times 10^9$  KBE/g.

Bei den oral mit der gleichen Dosis der Prüfsubstanz behandelten Ferkeln hingegen wurde die Ausscheidung der Erreger hochsignifikant reduziert. Hier betrug die Keimzahl  $1,7 \times 10^2$  KBE/g Kot. Die Reduktion der Erregerzahl im Kot war schon bei der 12 Stunden nach der ersten Behandlung entnommenen Kotprobe erkennbar und nach 36 Stunden sehr ausgeprägt (Abb. 2). Während der Trockensubstanzgehalt des Kotes beim Kontrollverfahren und den beiden Verfahren mit parenteraler Behandlung am 4. oder 5. Tag bis auf Mittelwerte zwischen 15,1 und 19,0 % sank, blieb er bei den oral behandelten Tieren stets auf Werten über 26 %. Die orale Behandlung vermochte zwar die Gewichtsstagnation nach der Inokulation nicht völlig zu verhindern, doch war in den ersten 2 Tagen nach Abschluss der Behandlung ein kräftiger Anstieg der Körpergewichte zu verzeichnen (Abb. 2).

Schon 1 Tag nach der letzten oralen Behandlung begann der Coliindex wieder anzusteigen. 2 Tage nach Behandlungsabschluss lag er gleich hoch wie in den übrigen Verfahren. Die Zunahme der Coliausscheidung war von Durchfall begleitet. Daher wurde 11 Tage post inoculationem entgegen dem ursprünglichen Versuchsplan eine zweite orale Behandlung durchgeführt. Diese senk-

te zwar vorübergehend die Coliausscheidung, konnte aber nicht verhindern, dass auch in diesem Verfahren 1 Ferkel wegen chronischer Colienterotoxämie zu kümmern begann und getötet werden musste. In der Kontrollgruppe entwickelten 3, in den parenteral behandelten Verfahren 1 bzw. 2 Ferkel diese Krankheitsform.

Im Verlaufe des Versuches wurden von allen Verfahren auch E. coli des gleichen Serotyps isoliert, die ein anderes Resistenzmuster aufwiesen, indem sie die Resistenz gegenüber Ampicillin, Chloramphenicol, Streptomycin, Neomycin und Cotrimoxazol verloren hatten. Dies spricht für den Verlust eines R-Faktoren tragenden Plasmids.

#### 4.2.4. Therapieversuch II

Aufgrund der Ergebnisse des Versuches I sollte geprüft werden, ob bei oraler Behandlung auch eine kleinere Dosis als im Versuch I und ein grösserer Behandlungsabstand noch eine Wirkung ergeben. Der bakteriologische und klinische Rückfall nach Abschluss der Behandlung bewog uns, das Intervall zwischen Inokulation und Behandlungsbeginn von 24 auf 48 Stunden auszudehnen (Tab. 5), um die antigene Stimulation zu verstärken.

Im Vergleich zu den anderen 3 Versuchen war der klinische Verlauf bei den Kontrolltieren gutartig. Zum Teil waren in diesem Verfahren auffallend lange Inkubationszeiten von bis zu 7 Tagen zu beobachten, ehe Durchfall auftrat. Die 3 Verfahren mit oraler Therapie unterschieden sich deutlich vom Kontrollverfahren (Tab. 7). 1-2 Tage nach Behandlungsbeginn sank die Erregerausscheidung dramatisch ab (Abb. 3). Die Medianwerte der Keimzahlen im Kot 1 Tag nach der letzten Behandlung lagen bei  $10^3$  oder darunter, d.h. sehr viel tiefer als die  $9,8 \times 10^7$  KBE/g Kot bei den Kontrolltieren. Parallel dazu lagen die Mittelwerte der Kottrockensubstanz höher als beim Kontrollverfahren. Wie schon in Versuch I reagierten die Tiere auf die orale Behandlung mit einer stark beschleunigten Gewichtszunahme (Abb. 3). Ein einziges Tier starb an akuter Oedemkrankheit, und zwar im Verfahren C mit den auf 24 Stunden erhöhten Behandlungsintervallen. Der Tod an Colienterotoxämie erfolgte allerdings erst 9 Tage post inoculationem, also 4 Tage nachdem die fäkale Erregerausscheidung nach Abschluss der Behandlung wieder stark zugenommen hatte (Abb. 3). Bei einer Inkubationszeit von 3 und

mehr Tagen für Colienterotoxämie (Bertschinger u. Pohlenz 1983) ist dieser Verlust als Folge des Rückfalles zu interpretieren.

Ein erneuter Anstieg des Coliindex nach Abschluss der Behandlung war bei jeder der 3 behandelten Gruppen zu beobachten, allerdings bei der tiefsten Dosierung weniger ausgeprägt. Hier zeigte sich bei einem Tier am 2. Tag nach Behandlungsende Durchfall (Trockensubstanz 14,3 %) ohne wesentliche Erregerausscheidung. In diesem Verfahren blieb auch die zweite Abflachung in der Wachstumskurve aus, die bei den 2 anderen behandelten Verfahren als Folge des Rückfalles beobachtet wurde. Wegen chronischer Enterotoxämie musste nur ein einziges Tier aus Verfahren A mit der höchsten Dosis getötet werden.

#### 4.2.5. Therapieversuch III

Ausgehend von den Ergebnissen der vorhergehenden Therapieversuche wurde die Prüfsubstanz in 3 verschiedenen Dosisstufen oral im Trinkwasser verabreicht. Gegenüber der Herstellung eines Medizinalfutters hat die Trinkwassermedikation den Vorteil, dass die Wirkstoffaufnahme durch eine allfällige Einschränkung der Futterration, wie sie bei Darminfektionen mit *E. coli* indiziert ist, nicht beeinträchtigt wird. Im Hinblick auf das Problem der Rückfälle nach Abschluss der Behandlung wurde die Dauer der Therapie in diesem Versuch von 3 auf 10 Tage verlängert (Tab. 5).

Mit 0,14 bis 0,16 Litern pro kg Körpergewicht und Tag lag die Trinkwasseraufnahme während der Therapie deutlich über den Angaben in Lehrbüchern. Daher lag auch die effektiv aufgenommene Dosis der Prüfsubstanz mit 2,4, 4,3 bzw. 6,4 mg/kg KGW und Tag (Tab. 5) höher als die ursprünglich vorgesehenen 1,5, 3,0 bzw. 4,5 mg/kg. Die Zumischung der Prüfsubstanz beeinflusste die Wasseraufnahme nicht.

Obwohl die höchste Tagesdosis bei der Trinkwasserbehandlung gleich hoch war wie bei der individuellen oralen Behandlung, wurde die Erregerausscheidung wesentlich langsamer und auf weniger tiefe Werte reduziert (Abb. 4). Die Erregerausscheidung verlief in diesem Versuch nicht parallel mit der Dosis; sie sank im Verfahren D mit der mittleren Dosis wesentlich stärker ab als bei der höheren Dosis. Zudem war die Erregerausscheidung bei den einzelnen Tieren sehr unterschiedlich; in einzelnen Fällen kam es sogar unter der Behandlung zu einem starken Anstieg des Coliindex.

Dennoch wurde in allen behandelten Verfahren die Dauer des Durchfalls stark gesenkt (Tab. 8). Auch die Anzahl der Tage mit Gewichtsabnahme war wesentlich geringer.

Nach Abschluss der Behandlung kam es lediglich bei 3 der behandelten Tiere zu einem mässigen und kurz dauernden Anstieg des Coliindex. In der akuten Krankheitsphase traten keine Tierverluste auf. Hingegen mussten 2 unbehandelte Ferkel wegen chronischer Colienterotoxämie euthanasiert werden.

#### 4.2.6. Therapieversuch IV

Nachdem im Versuch III gute Behandlungsergebnisse erzielt wurden, stellte sich nun die Frage, ob es möglich sei, mit kürzerer Behandlung und tieferer Dosis ebenso gute Ergebnisse zu erzielen. Die Dauer der Trinkwassermedikation wurde von 10 auf 5 Tage verkürzt (Tab. 5). Die im Verfahren A aufgenommene Substanzmenge lag zwischen jenen in den Verfahren A und D im Versuch III. Im Verfahren B wurde die Hälfte und im Verfahren D ein Viertel dieser Dosis während der gleichen Zeit gegeben (Tab. 5).

Im Vergleich zur unbehandelten Kontrolle erschien die Erregerausscheidung lediglich beim Verfahren A deutlich reduziert (Abb. 5). Beim Verfahren B lag sie wenig unter, beim Verfahren D im gleichen Bereich wie beim Kontrollverfahren C. In den Verfahren A und B trat weniger häufig Durchfall auf als in den Verfahren D und C (Tab. 9), zwischen denen keine Unterschiede festzustellen waren. Interessant ist der Vergleich zwischen Verfahren IIB und IVB, in denen die nahezu gleiche Tagesdosis von 1,5 bzw. 1,4 mg/kg in 2 oralen Stössen bzw. kontinuierlich im Wasser gegeben wurde. Die erste Applikationsart bewirkte einen viel markanteren Abfall der Keimzahl im Kot (Abb. 3 und 5).

Im Verfahren B starb 1 Ferkel am ersten Tag nach Abschluss der Behandlung an akuter Colienterotoxämie. Im Kontrollverfahren C war 2 Tage später ein gleichartiger Verlust zu beklagen.

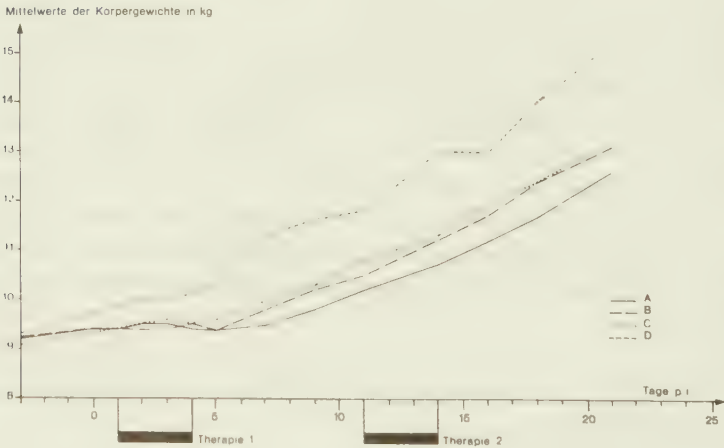
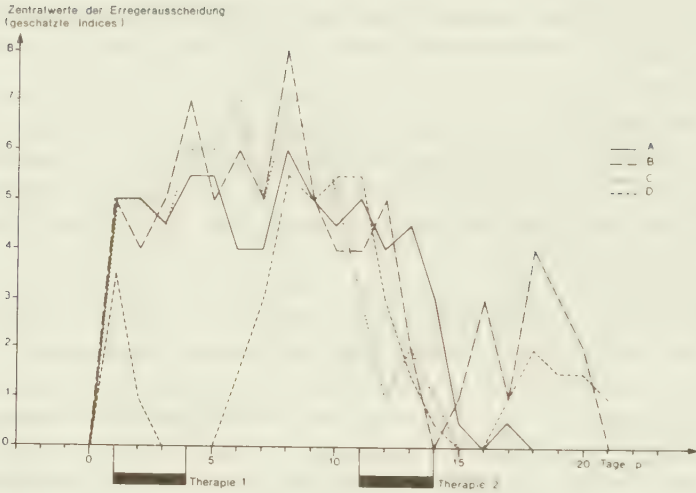


Abbildung 2

Erregerausscheidung und Gewichtsentwicklung der Ferkel im Versuch I

- A: Kontrolltiere ohne Behandlung  
 B: Gentamicin 6x3 mg/kg KGW im Abstand von 12 Std. i.m.  
 C: BAY V1 4718 6x3 mg/kg KGW im Abstand von 12 Std. i.m.  
 D: BAY V1 4718 6x3 mg/kg KGW im Abstand von 12 Std. per os  
 2. Therapie 3x3 mg/kg KGW im Abstand von 24 Std. per os

**Tabelle 6:** Synopsis der Ergebnisse des Therapie-Versuches I

| Verfahren<br>Dosis mg/kg<br>und Applika-<br>tionsart<br>BAY VI 4718 | Ferkel<br>n | Erregerausscheidung                                        |                                                                | Diarrhöe                                                   | Gewichtsentwicklung                                    |                                    | Tierversluste   |                                          |
|---------------------------------------------------------------------|-------------|------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------|------------------------------------|-----------------|------------------------------------------|
|                                                                     |             | Tage* mit<br>Index $\geq 4$<br>$\bar{x}$ ( $s_{\bar{x}}$ ) | Keimzahl <sup>o</sup><br>nach 3 Tagen<br>Therapie<br>log KBE/g | Tage* mit<br>IS $\leq 20$ %<br>$\bar{x}$ ( $s_{\bar{x}}$ ) | Tage*<br>mit<br>Abnahme<br>$\bar{x}$ ( $s_{\bar{x}}$ ) | Zunahme<br>unter<br>Therapie*<br>% | akute<br>Phase# | subakute<br>bis chro-<br>nische<br>Phase |
| A unbehandelt                                                       | 6           | 2,7 (0,8)                                                  | 8 (5-9)                                                        | 1,7 (1,4)                                                  | 1,7 (1,5)                                              | - 1                                | 0               | 3                                        |
| B Gentamicin<br>$6 \times 3$ mg<br>alle 12 Std.<br>i.m.             | 6           | 2,5 (1,2)                                                  | 9 (4-9)                                                        | 1,3 (1,2)                                                  | 0,7 (1,2)                                              | 0                                  | 1 <sup>§</sup>  | 1                                        |
| C $6 \times 3$ mg<br>alle 12 Std.<br>i.m.                           | 6           | 2,5 (1,2)                                                  | 8 (6-9)                                                        | 1,2 (0,7)                                                  | 0,8 (0,7)                                              | 0                                  | 1 <sup>§</sup>  | 2                                        |
| D $6 \times 3$ mg<br>alle 12 Std.<br>per os                         | 6           | 0 (0)                                                      | 2 (<2-3)                                                       | 0,5 (1,2)                                                  | 0,5 (0,5)                                              | 3                                  | 0               | 1                                        |

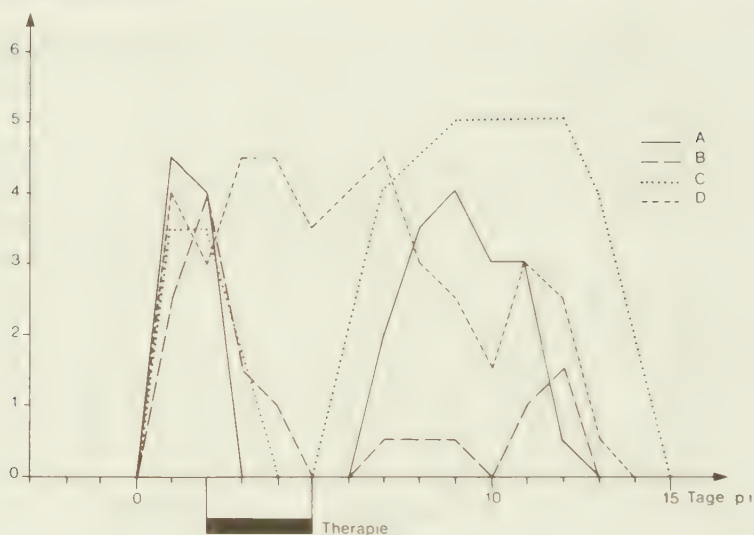
\* Bezogen auf die Zeitspanne 1 Tag nach Beginn bis  
1 Tag nach Ende der Therapie (3 Tage)

<sup>o</sup> Medianwert und Schwankungsbreite

# Innerhalb von 2 Wochen post inoculationem

§ 2 Tage nach letzter Behandlung

Zentralwerte der Erregerausscheidung  
(geschätzte Indices)



Mittelwerte der Körpergewichte in kg

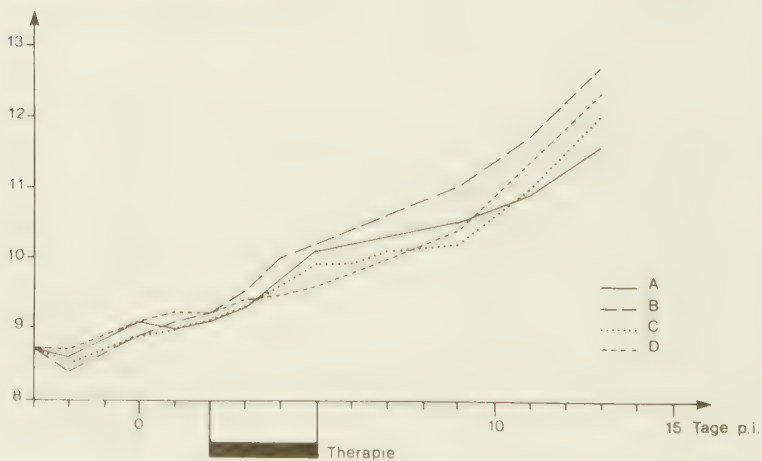


Abbildung 3

Erregerausscheidung und Gewichtsentwicklung der Ferkel im Versuch II

- A: BAY V1 4718 6x3 mg/kg KGW im Abstand von 12 Std. per os  
 B: BAY V1 4718 6x0,75 mg/kg KGW im Abstand von 12 Std. per os  
 C: BAY V1 4718 3x3 mg/kg KGW im Abstand von 24 Std. per os  
 D: Kontrolltiere ohne Behandlung

Tabelle 7: Synopsis der Ergebnisse des Therapie-Versuches II

| Verfahren<br>Dosis mg/kg<br>und Applika-<br>tionsart<br>BAY VI 4718 | Ferkel<br>n | Erregerausscheidung                                        |                                                                | Diarrhöe<br>Tage* mit<br>TS $\leq$ 20 %<br>$\bar{x}$ ( $s_{\bar{x}}$ ) | Gewichtsentwicklung                                    |                                    | Tierversluste   |                                          |
|---------------------------------------------------------------------|-------------|------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------|------------------------------------|-----------------|------------------------------------------|
|                                                                     |             | Tage* mit<br>Index $\geq$ 4<br>$\bar{x}$ ( $s_{\bar{x}}$ ) | Keimzahl <sup>o</sup><br>nach 3 Tagen<br>Therapie<br>log KBE/g |                                                                        | Tage*<br>mit<br>Abnahme<br>$\bar{x}$ ( $s_{\bar{x}}$ ) | Zunahme<br>unter<br>Therapie*<br>% | akute<br>Phase# | subakute<br>bis chro-<br>nische<br>Phase |
| A 6 x 3 mg<br>alle 12 Std.<br>per os                                | 6           | 0,2 (0,4)                                                  | <1 (0-6)                                                       | 0,3 (0,8)                                                              | 0                                                      | 8                                  | 0               | 1                                        |
| B 6 x 0,75 mg<br>alle 12 Std.<br>per os                             | 6           | 0 (0)                                                      | 3 (0-3)                                                        | 0,2 (0,4)                                                              | 0,2 (0,4)                                              | 7                                  | 0               | 0                                        |
| C 3 x 3 mg<br>alle 24 Std.<br>per os                                | 6           | 0,5 (0,5)                                                  | <1 (0-5)                                                       | 0,2 (0,4)                                                              | 0                                                      | 6                                  | 1 <sup>§</sup>  | 0                                        |
| D unbehandelt                                                       | 6           | 2,0 (1-3)                                                  | 8 (5-9)                                                        | 0,5 (0,8)                                                              | 0,5 (0,8)                                              | 3                                  | 0               | 0                                        |

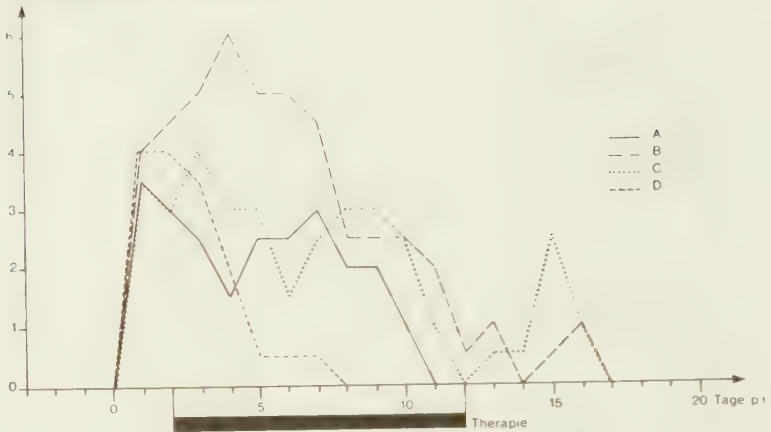
\* Bezogen auf die Zeitspanne 1 Tag nach Beginn bis  
1 Tag nach Ende der Therapie (3 Tage)

<sup>o</sup> Medianwert und Schwankungsbreite

# Innerhalb von 2 Wochen post inoculationem

§ 5 Tage nach letzter Behandlung

Zentralwerte der Erregerausscheidung  
(geschätzte Indices)



Mittelwerte der Körpergewichte in kg

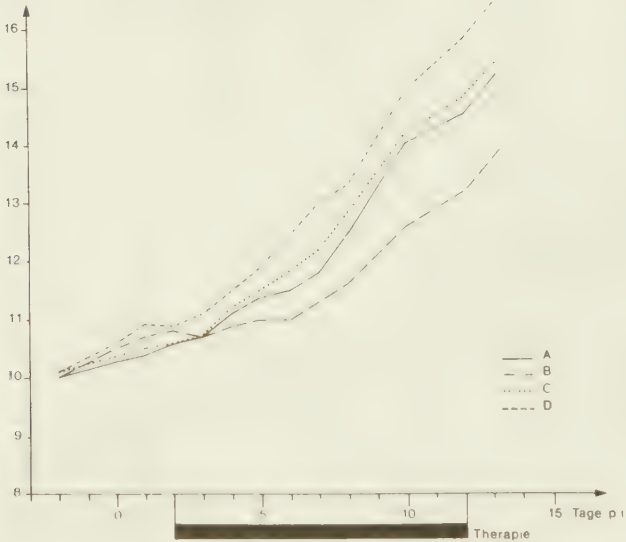


Abbildung 4

Erregerausscheidung und Gewichtsentwicklung der Ferkel im Versuch III  
mit Applikation der Prüfsubstanz im Trinkwasser während 10 Tagen

A: BAY V1 4718 15 ppm (2,4 mg/kg KGW/Tag)

B: Kontrolltiere ohne Behandlung

C: BAY V1 4718 45 ppm (6,4 mg/kg KGW/Tag)

D: BAY V1 4718 30 ppm (4,4 mg/kg KGW/Tag)

Tabelle 8: Synopsis der Ergebnisse des Therapie-Versuches III

| Verfahren<br>Dosis mg/kg<br>und Applika-<br>tionsart<br>BAY VI 4718 | Ferkel<br>n | Erregerausscheidung                                        |                                                                | Diarrhöe<br>Tage\$ mit<br>IS $\leq$ 20 %<br>$\bar{x}$ ( $s_{\bar{x}}$ ) | Gewichtsentwicklung                                     |                                    | Tierverluste    |                                          |
|---------------------------------------------------------------------|-------------|------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------|------------------------------------|-----------------|------------------------------------------|
|                                                                     |             | Tage* mit<br>Index $\geq$ 4<br>$\bar{x}$ ( $s_{\bar{x}}$ ) | Keimzahl <sup>o</sup><br>nach 5 Tagen<br>Therapie<br>log KBE/g |                                                                         | Tage\$<br>mit<br>Abnahme<br>$\bar{x}$ ( $s_{\bar{x}}$ ) | Zunahme<br>unter<br>Therapie*<br>% | akute<br>Phase# | subakute<br>bis chro-<br>nische<br>Phase |
| A 15 ppm<br>im Trink-<br>wasser<br>(2,4 mg/Tag)                     | 6           | 1,7 (1,4)                                                  | 6 (4-9)                                                        | 0,2 (0,4)                                                               | 0,5 (0,8)                                               | 30                                 | 0               | 0                                        |
| B unbehandelt                                                       | 6           | 2,9 (3,8)                                                  | 7 (6-9)                                                        | 1,7 (1,6)                                                               | 1,3 (1,5)                                               | 21                                 | 0               | 2                                        |
| C 45 ppm<br>im Trink-<br>wasser<br>(6,4 mg/Tag)                     | 6           | 2,8 (2,2)                                                  | 5 (3-8)                                                        | 0,3 (0,5)                                                               | 0,2 (0,4)                                               | 33                                 | 0               | 0                                        |
| D 30 ppm<br>im Trink-<br>wasser<br>(4,3 mg/Tag)                     | 6           | 0,5 (0,8)                                                  | <2 (<2-7)                                                      | 0                                                                       | 0                                                       | 37                                 | 0               | 0                                        |

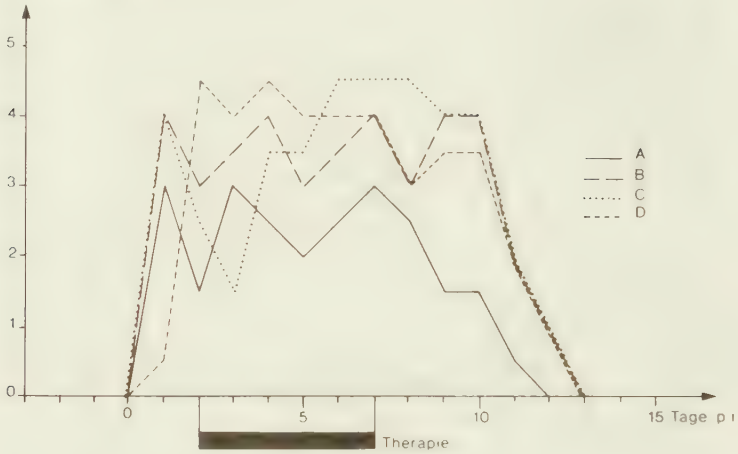
\* Bezogen auf die Zeitspanne 1 Tag nach Beginn bis 1 Tag nach Ende der Therapie (10 Tage)

° Medianwert und Schwankungsbreite

§ 7 Bestimmungen in der Zeitspanne von 1 Tag nach Beginn bis 1 Tag nach Ende der Therapie

# Innerhalb von 2 Wochen post inoculationem

Zentralwerte der Erregerausscheidung  
(geschätzte Indices)



Mittelwerte der Körpergewichte in kg

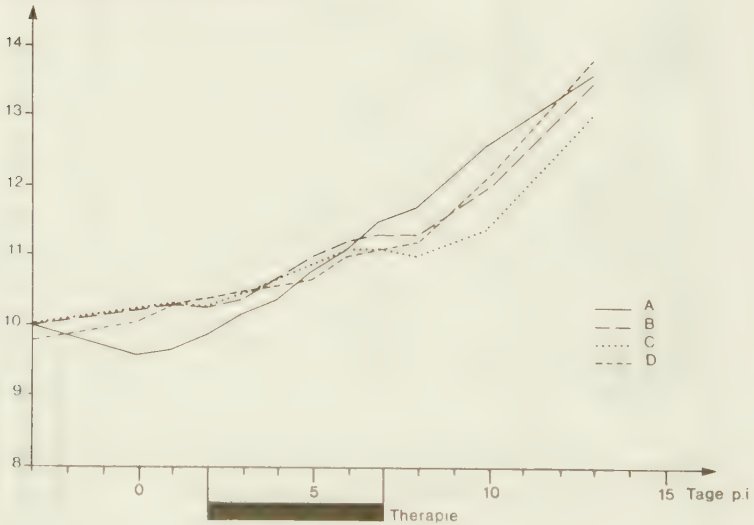


Abbildung 5

Erregerausscheidung und Gewichtsentwicklung der Ferkel im Versuch IV  
mit Applikation der Prüfsubstanz im Trinkwasser während 5 Tagen

A: BAY V1 4718 30 ppm (3,0 mg/kg KGW/Tag)

B: BAY V1 4718 15 ppm (1,4 mg/kg KGW/Tag)

C: Kontrolltiere ohne Behandlung

D: BAY V1 4718 7,5 ppm (0,8 mg/kg KGW/Tag)

Tabelle 9: Synopsis der Ergebnisse des Therapie-Versuches IV

| Verfahren<br>Dosis mg/kg<br>und Applika-<br>tionsart<br>BAY VI 4718 | Ferkel<br>n | Erregerausscheidung                                    |                                                                | Diarrhöe<br>Tage*mit<br>$\bar{x} \pm 20\%$<br>$\bar{x} (s_{\bar{x}})$ | Gewichtsentwicklung                                |                                    | Tierverluste    |                                          |
|---------------------------------------------------------------------|-------------|--------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------|------------------------------------|-----------------|------------------------------------------|
|                                                                     |             | Tage* mit<br>Index $\geq 4$<br>$\bar{x} (s_{\bar{x}})$ | Keimzahl <sup>o</sup><br>nach 5 Tagen<br>Therapie<br>log KBE/g |                                                                       | Tage*<br>mit<br>Abnahme<br>$\bar{x} (s_{\bar{x}})$ | Zunahme<br>unter<br>Therapie*<br>% | akute<br>Phase# | subakute<br>bis chro-<br>nische<br>Phase |
| A 30 ppm<br>im Trink-<br>wasser<br>(3,0 mg/Tag)                     | 6           | 1,3 (1,2)                                              | 8 (4-9)                                                        | 0,7 (1,2)                                                             | 0,2 (0,4)                                          | 13                                 | 0               | 0                                        |
| B 15 ppm<br>im Trink-<br>wasser<br>(1,4 mg/Tag)                     | 6           | 2,3 (1,4)                                              | 7 (5-9)                                                        | 0,5 (0,8)                                                             | 0,3 (0,5)                                          | 6                                  | 1\$             | 1                                        |
| C unbehandelt                                                       | 6           | 3,5 (1,8)                                              | 8 (7-9)                                                        | 1,7 (1,2)                                                             | 1,2 (1,0)                                          | 3                                  | 1\$\$           | 3                                        |
| D 7,5 ppm<br>im Trink-<br>wasser<br>(0,8 mg/Tag)                    | 5           | 4,0 (1,0)                                              | 8 (7-10)                                                       | 1,6 (1,1)                                                             | 1,0 (0,7)                                          | 6                                  | 0               | 1                                        |

\* Bezogen auf die Zeitspanne 1 Tag nach Beginn bis 1 Tag nach Ende der Therapie (5 Tage)

o Medianwert und Schwankungsbreite

# Innerhalb von 2 Wochen post inoculationem

\$ Am Tag nach Abschluss der Behandlung

\$\$ 2 Tage nach Abschluss der Behandlung

Die Gewichtszunahmen wurden durch alle 3 Behandlungen günstig beeinflusst, am wenigsten durch die niedrigste Dosis (Tab. 9). Unter Behandlung wirkte sich die höchste Dosis (Verfahren A) am günstigsten auf die Gewichtsentwicklung aus (Abb. 5). Es fiel auf, dass in diesem Versuch das Wachstum der Ferkel im Vergleich zum vorangegangenen Versuch deutlich verzögert war. Nach Beendigung der Therapie kam es in Verfahren A zu keinem erneuten Anstieg der Erregerausscheidung. In den übrigen Verfahren blieb diese noch 3-4 Tage auf hohem Niveau. Dementsprechend waren im Verfahren A keine Fälle von chronischer Enterotoxämie zu beobachten. Im Kontrollverfahren mussten 3, in den Verfahren B und D je 1 Ferkel wegen chronischer Colienterotoxämie euthanasiert werden.

#### 4.2.7. Statistische Signifikanz der Versuchsergebnisse

Im Hinblick auf die geringen Tierzahlen in den einzelnen Behandlungsverfahren erschien uns nur eine zusammenfassende statistische Auswertung sinnvoll. Dabei wurden die 8 Tiergruppen mit oraler Gabe von mindestens 1,5 mg BAY VI 4718/kg KGW und Tag (Versuch I: Verfahren D / Versuch II: Verfahren A, B und C / Versuch III: Verfahren A, C und D / Versuch IV: Verfahren A) verglichen mit den 4 unbehandelten Kontrollgruppen (Versuch I: Verfahren A / Versuch II: Verfahren D / Versuch III: Verfahren B / Versuch IV: Verfahren C). Die statistische Auswertung wurde durchgeführt für die Keimzahl der pathogenen E. coli, die in den Versuchen I und II am 3. Behandlungstag bzw. in den Versuchen III und IV am 5. Behandlungstag ermittelt wurde (Tab. 10), die Anzahl Ferkel mit Durchfall (Tab. 11) und die Zahl der Ferkel mit Gewichtsverlust (Tab. 12). Die 2 letztgenannten Parameter wurden jeweils 1, 2 und 3 Tage nach der ersten Behandlung ermittelt und die Ergebnisse summiert, sodass die Gesamtzahl der Beobachtungen an den 3 Tagen der 3-fachen Zahl der Ferkel im Versuch entspricht. Die Ueberprüfung der Signifikanz erfolgte mit dem Chi-Quadrat Test (Cavalli-Sforza 1980) und ergab für alle 3 Parameter eine hochsignifikante Differenz zugunsten der Verfahren mit oraler Therapie.

Tabelle 10: Einfluss der oralen Therapie mit BAY V1 4718 auf die Stärke der fäkalen Ausscheidung der pathogenen E. coli. Zusammenfassung der Versuche I-IV

| Verfahren                                  | Anzahl Ferkel<br>$\leq 10^3$ KBE/g | Anzahl Ferkel<br>$>10^3$ KBE/g | Total Ferkel |
|--------------------------------------------|------------------------------------|--------------------------------|--------------|
| Orale Therapien<br>mit Dosen $\geq 1,5$ mg | 21*                                | 27                             | 48           |
| Unbehandelte Kontrollen                    | 0*                                 | 24                             | 24           |
| Total                                      | 21                                 | 51                             | 72           |

$$* \chi^2 = 12,8 \longrightarrow p < 0,001$$

Tabelle 11: Beeinflussung der Häufigkeit von Durchfall (Kot-TS  $\leq 20$  %) am 1., 2. und 3. Tag nach Beginn der Therapie. Das Total von 216 Ferkeltagen entspricht 72 Ferkeln multipliziert mit 3 Tagen. Zusammenfassung der Versuche I-IV

| Verfahren                                  | Ferkeltage<br>ohne Durchfall | Ferkeltage<br>mit Durchfall | Total<br>Ferkeltage |
|--------------------------------------------|------------------------------|-----------------------------|---------------------|
| Orale Therapien<br>mit Dosen $\geq 1,5$ mg | 132*                         | 12                          | 144                 |
| Unbehandelte Kontrollen                    | 47*                          | 25                          | 72                  |
| Total                                      | 179                          | 37                          | 216                 |

$$* \chi^2 = 21,72 \longrightarrow p < 0,005$$

Tabelle 12: Einfluss der oralen Therapie mit BAY V1 4718 auf die Häufigkeit von Ferkeln mit Abnahme des Körpergewichts am 1., 2. und 3. Tag nach Beginn der Therapie. Das Total von 216 Ferkeltagen entspricht 72 Ferkeln multipliziert mit 3 Tagen. Zusammenfassung der Versuche I-IV

| Verfahren                                  | Ferkeltage<br>ohne Gewichts-<br>abnahme | Ferkeltage<br>mit Gewichts-<br>abnahme | Total<br>Ferkeltage |
|--------------------------------------------|-----------------------------------------|----------------------------------------|---------------------|
| Orale Therapien<br>mit Dosen $\geq 1,5$ mg | 136*                                    | 8                                      | 144                 |
| Unbehandelte Kontrollen                    | 50*                                     | 22                                     | 72                  |
| Total                                      | 186                                     | 30                                     | 216                 |

$$* \chi^2 = 23,03 \longrightarrow p < 0,005$$

## 5. Diskussion

### 5.1. Kinetik von BAY VI 4718

In der Literatur finden sich kaum Angaben zur Konzentration und zur Bioverfügbarkeit antimikrobieller Chemotherapeutika im Magendarmtrakt. Insbesondere fehlen Daten über Darmspiegel von Aminoglykosid-Antibiotika nach parenteraler Zufuhr. Die eigenen Ergebnisse unterstreichen die enorme Wichtigkeit pharmakokinetischer Untersuchungen.

Nach parenteraler Zufuhr der Prüfsubstanz war im Dünndarminhalt keine antimikrobielle Aktivität auffindbar. Dieses Ergebnis wird durch das Ausbleiben eines Therapieerfolges im Experiment I nach intramuskulärer Injektion von Gentamicin oder der Prüfsubstanz bestätigt. Interessanterweise berichtet Ensley (1976) über ausgezeichnete Behandlungsergebnisse bei Colibakteriämie neugeborener Ferkel nach i.m. Injektion von 5 mg Gentamicin/Ferkel.

Nach oraler Gabe der Prüfsubstanz liessen sich zu keinem Zeitpunkt messbare Blutspiegel nachweisen. Das Fehlen einer signifikanten Resorption von Aminoglykosiden aus dem Darm ist an sich bekannt (Bowen 1984). Die zur Anhebung des Serum-pH angewandte Technik ist in der Literatur nicht beschrieben. Im Hinblick auf die hohe Stabilität der Aminoglykoside (Reeves et al. 1976, Bowen 1984) erscheint ein Verlust an Aktivität wenig wahrscheinlich. Für nicht unmittelbar verarbeitete Serumproben wird von Reeves et al. (1978) die Aufbewahrung bei +4°C empfohlen, wobei lediglich vor Wachstum bakterieller Kontaminanten gewarnt wird.

Wurde die Prüfsubstanz in vitro mit Dünndarminhalt vermischt, so reduzierte sich die antimikrobielle Aktivität auf etwa 2 bis 3 % der Aktivität einer Lösung in Puffer mit gleichem Wirkstoffgehalt. In vivo scheinen ähnliche Verhältnisse vorzuliegen. Derartige Aktivitätsverluste sind auch von Neomycin und Gentamicin bekannt (Escoula et al. 1984). Bei kontinuierlicher Applikation der Prüfsubstanz im Trinkwasser lag die minimale therapeutisch wirksame Konzentration im Bereich zwischen 15 und 20 ppm, obwohl der pathogene Colistamm eine MHK zwischen 0,5 und 1,0 mcg/ml aufwies. Wegen der Verdünnung mit Ingesta und v.a. mit Verdauungssekreten liess sich diese Beziehung nicht exakt berechnen. Trotz fehlender Resorption bedingte somit die Vermischung mit den Ingesta eine stark überhöhte Dosis.

Nach stossweiser oraler Applikation fand sich der Wirkstoff nicht gleichmässig in den Ingesta verteilt, sondern der Grossteil des Wirkstoffs wandert in einer offenbar recht begrenzten Chymusmasse analwärts. Escoula et al. (1984) haben bei Ferkeln mit Duodenal- und Blinddarmfisteln ein ähnliches Verhalten des Aminoglykosids Neomycin gezeigt.

Für die Bestimmung der Wirkstoffkonzentration ist es ganz besonders im Darmmaterial wichtig, den Verlauf der Eichkurve in den betreffenden Körperflüssigkeiten zu ermitteln. Auch so ist bei der Uebertragung der Ergebnisse auf die Bedingungen im intakten Tier grosse Vorsicht geboten, weil die in vitro Bedingungen von den Verhältnissen in vivo stark verschieden sind (Escoula et al. 1984).

Die ausgesprochen hohe Nachweisgrenze im Darminhalt ist eine direkte Folge der geringen antimikrobiellen Aktivität in Gegenwart von Chymus. Sie erlaubte dennoch eine klinisch relevante Aussage, weil der als Testkeim verwendete *Bacillus subtilis* gegenüber der Prüfsubstanz wesentlich empfindlicher war als die pathogenen *E. coli*.

#### 5.2. Therapeutische Wirksamkeit von BAY V1 4718 bei oraler Applikation

Die Wirksamkeit der Prüfsubstanz wurde an experimentell mit *E. coli* der Serogruppe O 141 : K 85a,b (B) infizierten Absetzferkeln geprüft. Schon Smith u. Halls (1968) hatten auf die individuell unterschiedliche Empfänglichkeit von Schweinen für Infektionen mit dieser Serogruppe hingewiesen. An einem grossen Zahlenmaterial wurde später gezeigt, dass sehr wahrscheinlich eine vererbte Resistenz gegen Infektionen mit der Serogruppe O 139 : K 12 (B) vorkommt (Bertschinger et al. 1984b). In den eigenen Versuchen wurde ebenfalls eine grosse Variabilität in der Empfänglichkeit beobachtet. Sie äusserte sich u.a. in den grossen Schwankungen der fäkalen Erregerzahlen auch bei den unbehandelten Kontrollferkeln, wo die Keimzahlen um einen Faktor  $10^2$  bis  $10^4$  variierten. Diese Variabilität zwingt zu einer überaus vorsichtigen Interpretation der einzelnen Ergebnisse. Aus Gründen des Tierschutzes und der hohen Kosten wurde dennoch mit minimalen Tierzahlen gearbeitet.

Für einen zeitweiligen Therapieerfolg während der Dauer der Behandlung genügten bei individueller oraler Applikation Tagesdosen von 1,5 mg/kg KGW verteilt auf 2 Gaben bzw. bei Applikation im Trinkwasser 2,4 mg/kg KGW. Für andere Aminoglykoside liegen Empfehlungen für therapeutische Dosierungen bei enteralen Coliinfektionen des Schweines vor. Kyriakis et al. (1984) erreichten mit Medizinalfuttern mit 100 ppm Apramycin bzw. 200 ppm Neomycin im Vergleich zu unbehandelten Kontrolltieren einen signifikanten therapeutischen Effekt. In einer parallelen Studie waren auch 10 mg Apramycin/kg KGW im Trinkwasser wirksam (Kyriakis 1984). Demgegenüber lagen die von uns ermittelten Dosierungen von BAY V1 4718 deutlich tiefer.

Bei stossweiser oraler Einzelapplikation der Prüfsubstanz wurde die fäkele Erregerausscheidung wesentlich stärker reduziert als bei kontinuierlicher Zufuhr im Trinkwasser. Dieser Effekt könnte darauf zurückzuführen sein, dass die Bakterienzahl im Dünndarm nach stossweiser Applikation so stark dezimiert wird, dass sie sich bis zum nächsten Behandlungsstoss nur ungenügend erholen kann. Bei der höchsten geprüften Dosis fiel die Zahl der Erreger im Kot auf extrem tiefe Werte. Durch stossweise orale Einzelbehandlung könnte somit an Wirkstoff gespart werden. Weil diese Wirkungsweise mit der Kinetik zusammenhängt, darf sie nicht für beliebige Substanzen verallgemeinert werden.

Die mit dem Kot ausgeschiedene Zahl der pathogenen Keime braucht mit der Keimzahl in den für die Pathogenese entscheidenden Dünndarmabschnitten nicht zwingend parallel zu laufen. Die parallele Beeinflussung des klinischen Bildes spricht aber dafür, dass die Reduktion der Erregerzahl in den Fäzes einen wertvollen Parameter für die Beurteilung antimikrobieller Therapeutika darstellt. Im einzelnen wurde allerdings die Beurteilung des kurzfristigen Therapieerfolges dadurch beeinträchtigt, dass bei einigen Tieren während der Therapie trotz starker Reduktion der Colizahlen Diarrhöen zu beobachten waren. Orale Gaben von Neomycin können beim Menschen zu Malabsorption führen (Bowen 1984). Beim 3-wöchigen Ferkel bewirkten in den Versuchen von Kenworthy u. Crabb (1965) Neomycingaben von 500, nicht aber 100 mg/Tier Diarrhöe. In unserem Fall erscheint ein Zusammenhang mit der Prüfsubstanz wenig wahrscheinlich. Durchfall kann bei Absetzferkeln mannigfache Ursachen haben. Neben enteralen Coliinfektionen kommen darmpatho-

gene Viren in Frage, aber auch Ueberempfindlichkeit gegen Futterantigene sowie nutritive Störungen (Moser 1985). Trotz dieser ätiologisch ungeklärten Diarrhöen liess sich die Wirksamkeit der Prüfsubstanz zumindest während der Therapiephase recht eindeutig beurteilen.

Betrachtet man hingegen den Verlauf der experimentellen Infektion über den gesamten Beobachtungszeitraum hinweg, so ergibt sich ein wesentlich komplexeres Bild. In den Versuchen 1 und 2 mussten aus den 4 Verfahren, in denen die Behandlung vorerst erfolgreich verlaufen war, nach Beendigung der 3-tägigen Therapiephase 3 der 24 Ferkel infolge von akuter Enterotoxämie oder von cerebros spinaler Angiopathie abgetan werden. Von den 24 Kontrollen erkrankten 8 Ferkel an Angiopathie, während die akute Krankheitsform nur zu einem einzigen Verlust führte.

Die Versuchsanordnung wurde so gestaltet, dass die Erreger den Darm vor Einsetzen der Therapie besiedeln konnten. Im Versuch I betrug das Intervall zwischen Inokulation und erster Therapie 1 Tag, in den Versuchen II bis IV 2 Tage. Die im Dünndarm vorhandene Antigenmenge ist für die aktive lokale Immunisierung entscheidend (Newby et al. 1981). Die für die Immunisierung erforderliche Zeitspanne diktiert weitgehend die minimal erforderliche Dauer der Therapie. In den eigenen Versuchen waren nach einer Behandlungsdauer von 3 Tagen nachträgliche Zunahmen der Erregerausscheidung und Erkrankungen in 3 der 4 Versuchsgruppen zu beobachten, während nach einer Behandlungsdauer von 5 bzw. 10 Tagen dieses Phänomen in keiner der 4 mit wirksamen Dosen behandelten Gruppen auftrat. Die hier beobachtete minimale Immunisierungsdauer von 7 Tagen (5 Tage Behandlung zuzüglich 2 Tage zwischen Inokulation und Therapiebeginn) ist etwas kürzer als in den Versuchen von Bertschinger et al. (1981). Hier ist der Hinweis wichtig, dass sich die vorliegende Untersuchung auf therapeutische Stoffeinsätze beschränkte. Bei prophylaktischer Anwendung, wie sie in der Praxis aus verständlichen Gründen bevorzugt wird, ist mit wesentlich grösseren Problemen zu rechnen, weil die aktive Immunisierung durch eine wirksame Chemoprophylaxe m.o.w. unterdrückt wird (Wittig 1968, Bertschinger 1976, Bertschinger et al. 1980, Moser 1985).

Die Entwicklung einer bakteriellen Resistenz gegen die Prüfsubstanz war nicht Gegenstand der vorliegenden Untersuchungen. Bei den Aminoglykosiden ist die Gefahr der Entstehung von infektiöser Resistenz nicht gering einzuschätzen (Threlfall et al. 1985). Daher wird beim Masseneinsatz neu entwickelter Aminoglykosid-Antibiotika grösste Zurückhaltung empfohlen (Pilloud 1984).

Wird die oben erwähnte Einbusse an Wirksamkeit nach Vermengen der Prüfsubstanz mit Darminhalt in die Ueberlegungen mit einbezogen, so kommt man zum Schluss, BAY V1 4718 sei kein idealer Kandidat für ein Arzneimittel zur oralen Therapie enteraler Coliinfektionen. Vor einer allfälligen Zulassung müsste die Resistenzentwicklung durch entsprechende Felduntersuchungen abgeklärt werden.

## 6. Zusammenfassung

In einer orientierenden kinetischen Vorstudie wurde die Prüfsubstanz BAY V1 4718 Absetzferkeln in der Dosis von 3 mg/kg KGW parenteral bzw. oral appliziert. Nach parenteraler Gabe war sie im Blutserum während 6 Stunden nachweisbar, während im Darminhalt die Nachweisgrenze nie überschritten wurde. Bei einmaliger oraler Gabe war die Substanz im Dünndarminhalt nach 1 und 3, nicht aber 6 Stunden nachweisbar, und im Blutserum konnte sie nie gefunden werden. Die Nachweisgrenze der mikrobiologischen Methode lag mit 3,1 mcg/ml im Darm wesentlich höher als im Blut mit 0,14 mcg/ml. Dieser Unterschied war bedingt durch einen ausgeprägten Aktivitätsverlust der Substanz nach Vermengung mit Dünndarminhalt.

Für die Therapieversuche wurden 96 frisch abgesetzte Ferkel oral mit E. coli der Serogruppe O 141 : K85a,b(B) inokuliert. Der Therapieerfolg wurde anhand der Kottrockensubstanz, der Veränderung des Körpergewichts und der Erregerausscheidung ermittelt. Bei wechselnder Morbidität erkrankten die Tiere der Kontrollgruppe unter den Erscheinungen von Colidiarrhöe, Colienterotoxämie und besonders häufig cerebrospinaler Angiopathie. Die Mortalität war gering.

Nach intramuskulärer Injektion war weder bei der Prüfsubstanz noch beim Vergleichspräparat Gentamicin eine therapeutische Wirkung erkennbar. Bei stossweiser Einzelapplikation erwies sich die orale Behandlung ab einer täglichen Dosis von 1,5 mg/kg KGW für die Dauer der Behandlung als wirksam. Bei kontinuierlicher Verabreichung über das Trinkwasser hingegen war ein therapeutischer Effekt bei einer Tagesdosis von 2,4, nicht aber von 1,5 mg/kg KGW erkennbar. Bei einem Therapiebeginn 1 bis 2 Tage nach der Inokulation war eine Behandlungsdauer von 5 Tagen zu kurz. Bedeutende Verluste traten dabei vor allem in Form von cerebrospinaler Angiopathie auf. Nach 10-tägiger Behandlung hingegen kam es nicht zu nachträglichen Erkrankungen.

Im Hinblick auf die zu erwartende Zunahme der bakteriellen Resistenz und die festgestellten Aktivitätsverluste im Darmmilieu erscheint die Substanz für die Therapie enteraler Coliinfektionen nur bedingt geeignet.

## 7. Literaturverzeichnis

- Aggag, M., El Nakeeb, M.A. and Yousef, R.T. (1977): Neomycin bioactivity in antidiarrheal mixtures; Manuf. Chem. Aeros. News 48, 39-47
- Awad-Masalmeh, M. (1982): Untersuchungen an enteropathogenen E. coli des Ferkels - Serologie und Chemoresistenz; Wien. Tierärztl. Mschr. 69, 358-364
- Awad-Masalmeh, M., Willinger, H., Sagmeister, H. and Krispel, F. (1985): Zur Immunprophylaxe der durch enteropathogene E. coli bedingten Krankheiten der Absetzferkel; Wien. Tierärztl. Mschr. 72, 290-296
- Ballarini, G. (1980): Trattamento con amminosidina della enterite colibacillare del maiale; Riv. Zoot. 8, 246-249
- Ballarini, G., Pradella, G. e Carli, S. (1979): L'Apramicina nel controllo e trattamento della Colibacillosi del suinetto; Riv. Zoot. 6, 387-394
- Baumgartner, W. (1972): Ueber die Wirksamkeit von Colivet<sup>R</sup> bei der Saugferkeldiarrhöe; Diss. Tierärztl. Hochschule Wien
- Bertschinger, H.U. (1973): Zur Bakteriologie enteraler Infektionen mit Escherichia coli beim Schwein; Habilitationsschrift, Zürich
- Bertschinger, H.U. (1976): Die chemotherapeutische Wirksamkeit von Olaquinox bei Ferkeln mit experimenteller Colidiarrhöe und Colienterotoxämie; Schweiz. Arch. Tierheilk. 118, 397-407
- Bertschinger, H.U. (1983): Gedanken zur zukünftigen Anwendung antimikrobieller Stoffe aus der Sicht des Mikrobiologen; Schweiz. Arch. Tierheilk. 125, 267-273
- Bertschinger, H.U. und Pohlenz, J. (1974): Cerebrospinale Angiopathie bei Ferkeln mit experimenteller Coli-Enterotoxämie; Schweiz. Arch. Tierheilk. 116, 543-554
- Bertschinger, H.U. and Pohlenz, J. (1983): Bacterial colonization and morphology of the intestine in porcine Escherichia coli enterotoxemia (edema disease); Vet. Pathol. 20, 99-110

- Bertschinger, H.U., Eggenberger, E., Jucker, H. und Pfirter, H.P. (1978/79): Evaluation of low nutrient, high fibre diets for the prevention of porcine *Escherichia coli* enterotoxaemia; *Vet. Microbiol.* 3, 281-290
- Bertschinger, H.U., Jucker, H. and Pfirter, H.P. (1979): Control of *Escherichia coli* infection in weaned pigs by use of oral immunization combined with a diet low in nutrients; *Fortschr. Vet. Med.* 29, 73-81 (Beiheft zu *Zbl. Vet. Med.*)
- Bertschinger, H.U., Jucker, H. und Pfirter, H.P. (1980): Experimente zur Prophylaxe der Oedemkrankheit; 19. Schweiz. Tierärztetage Luzern, S. 53-55
- Bertschinger, H.U., Jucker, H., Halter, H.M. und Pfirter, H.P. (1981): Zur Prophylaxe der Colienterotoxämie des Schweines: Dauer der oralen Immunisierung mit virulenten Erregern unter dem Schutz eines Diätfutters; *Schweiz. Arch. Tierheilk.* 123, 61-68
- Bertschinger, H.U., Jucker, H. und Pfirter, H.P. (1984a): Orale Vakzination von Ferkeln gegen Colienterotoxämie mit einer Streptomycin-Dependenz-Revertante von *Escherichia coli*; *Schweiz. Arch. Tierheilk.* 126, 497-509
- Bertschinger, H.U., Schneider, A., Munz, M. and Pfirter, H.P. (1984b): Some factors controlling the susceptibility of pigs to *Escherichia coli* enterotoxaemia; *Proc. Int. Pig Vet. Soc. Congr.*, Ghent, p. 88
- Blaser, J. (1981): Variabilität in der Pharmakokinetik von Aminoglycosid-Antibiotika; *Diss. Eidg. Techn. Hochschule Zürich*
- Bowen, J.M. (1984): The aminoglycosides. In: Steele, J.H. and Beran, G.W. (eds.). *Handbook Series in Zoonoses, Section D: Antibiotics, Sulfonamides and Public Health, Vol. I*; CRC Press, Boca Raton
- Bulling, W. (1981): Spread of gentamicin resistance in turkey salmonellosis; *FEMS Symposium "Salmonella"*, Istanbul
- Cavalli-Sforza, L. (1980): *Biometrie: Grundzüge biologisch-medizinischer Statistik*; Gustav Fischer Verlag, Stuttgart
- Chopra, S.L., Blackwood, A.C. and Dale, D.G. (1964): Enteritis of early weaned pigs. I. Enteropathogenic *E. coli*; *Canad. J. Comp. Med.* 28, 239-247

- Clark, C.H. (1977): Toxicity of aminoglycoside antibiotics; Mod. Vet. Pract. 58, 594-598
- Dabija, Gh., Oprea, A., Milovan, E. und Constantinescu, V. (1975): Spectinomycin gegen colibazilläre Enteritis bei Saugferkeln und abgesetzten Tieren; Tierärztl. Umschau 30, 436-440
- Das, N.K. (1984): In vitro susceptibility of E. coli of swine origin to carbadox and other antimicrobials; Amer. J. Vet. Res. 45, 252-254
- Dobbins, W.O. (1968): Drug-induced steatorrhea; Gastroenterol. 54, 1193-1195
- Drews, J. (1979): Grundlagen der Chemotherapie; Springer Verlag, Wien und New York
- Ensley, L.E. (1976): Gentamicin for the treatment and prevention of swine enteritis, colibacillosis and dysentery; Proc. Int. Pig Vet. Soc. Congr., Ames, Iowa, U.S.A., p. B.13
- Escoula, L., Larrieu, G. and Galtier, P. (1984): Small filter membrane bags for the study of antibiotic action in the digestive tract: bioavailability and in situ activity of oxytetracycline, chloramphenicol, neomycin and gentamicin in the pig caecum; Res. Vet. Sci. 36, 5-11
- Jacks, T.M., Schleim, K.D., Judith, F.R. and Miller, B.M. (1980): Cephamycin C treatment of induced enterotoxigenic colibacillosis (scours) in calves and piglets; Antimicrob. Agents Chemother. 18, 397-402
- Jackson, G. (1981): A survey of antibiotic resistance of Escherichia coli isolated from farm animals in Great Britain from 1971 to 1977; Vet. Rec. 108, 525-527
- Jansen, W.A.H. (1983): Een vergelijking van de effectiviteit van furazolidon en apramycine tegen colibacillrose bij gespeende biggen (Vergleich der Wirksamkeit von Furazolidon und Apramycin gegen Colibacillrose bei Absetzferkeln); Tijdschr. Diergeneesk. 108, 319-321
- Keefe, T.J., and Bywater, R.J. (1976): Amoxicillin as an antimicrobial agent in the control of colibacillosis in swine. A preliminary report; Proc. Int. Pig Vet. Soc. Congr., Ames, Iowa, U.S.A., p. J.24

- Kenworthy, R. and Crabb, W.E. (1965): The effect of neomycin sulphate upon the intestinal flora of the young pig, with special reference to *Escherichia coli*; Vet. Rec. 77, 1504-1506
- Kielstein, P., Wittig, W., Lutter, K. und Trolldenier, H. (1984): Zur Chemotherapie und Bekämpfung von Koliinfektionen und Schweinedysenterie; Mh. Vet.-Med. 39, 541-547
- Kyriakis, S.C. (1984): Post weaning diarrhoea syndrome (PWDS) of piglets: Treatment with supporting therapy (Sth); Proc. Int. Pig Vet. Soc. Congr., Ghent, p. 91
- Kyriakis, S.C., Andreotis, J.S., Tsaltas, C., Vassilopoulos, V. and Simos, E. (1984): Comparison of apramycin and neomycin in feed as treatments for post-weaning colibacillosis in pigs; Proc. Int. Pig Vet. Soc. Congr., Ghent, p. 92
- Libal, M.C. and Gates, C.E. (1982): Antimicrobial resistance in *Escherichia coli* strains isolated from pigs with diarrhea; J. Amer. Vet. Med. Ass. 180, 908-909
- Lode, H. (1979): Aminoglycosid-Antibiotika im aktuellen Vergleich; F.K. Schattauer Verlag, Stuttgart und New York
- Lohmann, R. (1980): Ueber die Wirksamkeit des Antibiotikums Apramycin bei *E. coli* bedingten Darmerkrankungen des Schweines im Feldversuch; Diss. Tierärztl. Hochschule Hannover
- Lopez de, A.G., Kadis, S. and Shotts, E.B. (1982): Enterotoxin production and resistance to antimicrobial agents in porcine and bovine *Escherichia coli* strains: Amer. J. Vet. Res. 43, 1286-1287
- Lutter, K. (1979): Prophylaktische und therapeutische Aspekte der Bekämpfung von Krankheiten der Ferkel und Absetzer; Mh. Vet.-Med. 34, 16-20
- Lutter, K., Bolduan, G. und Jung, H. (1980): Möglichkeiten der Bekämpfung und Verhütung der Koli-enterotoxämie; Tierzucht 34, 365-368
- Miles, A.S., Misra, S.S. and Irwin, J.O. (1968): The estimation of the bactericidal power of the blood; J. Hyg. (Lond.) 38, 732-749

- Morris, J.A. and Sojka, W.J. (1985): *Escherichia coli* as a pathogen in animals. In: Sussman, M. (ed.): *The Virulence of Escherichia coli*; Academic Press, London
- Moser, E. (1985): Prophylaktische und therapeutische Wirksamkeit eines Chinolonsäurederivates (BAY Vp 2674) bei Absetzferkeln mit experimenteller Colidiarrhöe; Dissertation Zürich
- Newby, T.J., Stokes, C.R., Evans, P.A. and Bourne, F.J. (1981): The immune response following oral vaccination with *E. coli*. In: F.J. Bourne (ed.): *The Mucosal Immune System. Curr. Top. Vet. Med. An. Sci. Vol. 12*; Martinus Nijhoff Publishers, The Hague, Boston and London
- Nielsen, N.O. (1981): Edema disease. In: Leman, A.D., Glock, R.D., Mengeling, W.L., Penny, R.H.C., Scholl, E. and Straw, B. (eds.): *Diseases of Swine*; Iowa State University Press, Ames
- Pilloud, M. (1984): Antibiotika und Chemotherapeutika in der Tierheilkunde; Schweiz. Arch. Tierheilk. 126, 571-587 u. 633-649
- Plagemann, O. (1981): Vergleichende Untersuchungen zur Antibiotikaresistenz bei *Escherichia coli*-Stämmen vom Schwein aus den Jahren 1971-1974 und 1978-1979. Teil II; Tierärztl. Umschau 36, 22-29
- Pradella, G., Pompa, G. e Sonzogni, O. (1976): La gentamicina nei suinetti; Riv. Zoot. 5, 455-459
- Reeves, D.S., Phillips, I., Williams, J.D. and Wise, R. (1978): *Laboratory Methods in Antimicrobial Chemotherapy*; Churchill Livingstone, Edinburgh, London and New York
- Rosselet, A., Basler, W., Schluep, J. and Heim, H. (1981): Chemotherapeutic activity of the combination of Sulfachloropyridazine and Trimethoprim against experimental colibacillosis of chickens and piglets and demonstration of the Trimethoprim-induced potentiation of Sulfachloropyridazine in vitro and in vivo; Schweiz. Arch. Tierheilk. 123, 401-417
- Sande, M.A. and Mandell, G.L. (1985): The aminoglycosides. In: Gilman, A.G., Goodman, L.S., Rall, T.W. and Murad, F. (eds.): *The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 7th edit.; Macmillan Publ., New York

- Sellwood, R. (1979): *Escherichia coli* diarrhoea in pigs with or without the K88 receptor; Vet. Rec. 105, 228-230
- Sharpe, A.N. (1973): Automation and instrumentation developments for the bacteriology laboratory. In: Board, R.G. and Lovelock, D.W. (eds.): Sampling and Microbiological Monitoring of Environments; Academic Press, London and New York
- Smith, H.W. and Halls, S. (1968): The production of oedema disease and diarrhoea in weaned pigs by the oral administration of *Escherichia coli*: Factors that influence the course of the experimental disease; J. Med. Microbiol. 1, 45-59
- Schöll, W., Fischer, K. und Barysch, G. (1982): Zu den Ergebnissen des klinischen Einsatzes und den Wirkungsmöglichkeiten eines Lebendimpfstoffes aus streptomycin-dependenten *E. coli*-Stämmen gegen die Koli-enterotoxämie der Schweine - kritische Betrachtung anhand einer Praxisumfrage; Mh. Vet.-Med. 37, 81-84
- Terplan, G., Zaadhof, K.-J., Angersbach, H. und Skarlakidou, M. (1973): Zur Abgrenzung unspezifischer Hemmungen von *B. stearotheophilus* var. *calidolactis* beim Nachweis von Hemmstoffen in Lebensmitteln tierischen Ursprungs (vorläufige Mitteilung); Arch. Lebensmitt.-Hyg. 24, 90-92
- Thompson, G.R., Henry, K., Edington, N. and Trexler, P.C. (1972): Effect of neomycin on cholesterol metabolism in the germ-free pig; Europ. J. Clin. Invest. 2, 365-371
- Threlfall, E.J., Rowe, B., Ferguson, J.L., Ward, L.R. (1985): Increasing incidence of resistance to gentamicin and related aminoglycosides in *Salmonella typhimurium* phage type 204c in England, Wales and Scotland; Vet. Rec. 117, 355-357
- Trolldenier, H. (1977): Antibiotika in der Veterinärmedizin; VEB Gustav Fischer, Jena
- Trolldenier, H. (1980): Die Resistenzentwicklung pathogener Keime aus veterinärmedizinischem Untersuchungsmaterial in den Jahren 1971 bis 1977; Mh. Vet.-Med. 35, 460-467

- Wittig, W. (1968): Aetiologie und Prophylaxe von Koli-Infektionen beim Schwein; Mh. Vet.-Med. 23, 326-331
- Willinger, H. (1981): Escherichia coli. In: Blobel, H. und Schliesser, T. (Hrsg.): Handbuch der bakteriellen Infektionen bei Tieren, Band III; Gustav Fischer Verlag, Stuttgart

# VERDANKUNGEN

Mein herzlichster Dank richtet sich an:

- Herrn Prof. Dr. H.U. Bertschinger für das Ueberlassen des Themas und für die stetige Unterstützung
- Herrn Prof. Dr. M. Wanner für das Korreferat
- Herrn Dr. W. Ruosch für die hilfreiche Anleitung beim Wirkstoffnachweis
- Herrn Dr. J. Pohlenz sowie Frau Dr. G. Lott vom Institut für Veterinärpathologie der Universität Zürich für die Auswertung der histologischen Präparate
- Frau T. Dietrich für die Reinschrift des Manuskripts
- Frä. I. Hemlept, Frau I. Fuchs, Frä. S. Hafner sowie Frau S. Truniger für die stetige Mithilfe bei Laborarbeiten
- Die Herren P. Mastnak, H. Weidmann, I. Anner und B. Corazza für die Mithilfe bei Probenentnahmen und bei Stallarbeiten
- Frau I. Jacober für die Herstellung der Nährmedien
- Die Firma Bayer Wuppertal und insbesondere Herrn Dr. R. Bauditz für die Unterstützung der Arbeit in vielerlei Hinsicht

Lebenslauf

Ursula Böhlinger, geboren am 27. August 1950 in Zürich, Bürgerin von Arbon (TG)

- |             |                                                                                   |
|-------------|-----------------------------------------------------------------------------------|
| 1957 - 1963 | Primarschule in Zürich und Cureglia (TI)                                          |
| 1963 - 1964 | Gymnasium in Lugano                                                               |
| 1964 - 1965 | Gymnasium in Mendrisio                                                            |
| 1965 - 1967 | Sekundarschule in Balerna (TI)                                                    |
| 1967 - 1970 | Gymnasium im Hochalpinen Töchterinstitut Ftan (GR)                                |
| 1971 - 1973 | Gymnasium im Institut Minerva Zürich                                              |
| 1973        | Eidgenössische Maturität Typus B                                                  |
| 1973 - 1979 | Studium der Veterinärmedizin an den Universitäten Fribourg und Zürich             |
| 1979        | Eidgenössische Schlussprüfung als Tierärztin                                      |
| 1980 - 1981 | Assistentin in einer Kleintierpraxis                                              |
| 1981 - 1982 | Doktorandin am Institut für Veterinärbakteriologie der Universität Zürich         |
| 1983 - 1985 | Praktikantin in verschiedenen Kleintierpraxen; daneben Abschluss der Doktorarbeit |



